FACULTE DE MEDECINE PARIS VII - LARIBOISIERE St LOUIS

ANNEE 1972

THESE

N° 45

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(DIPLÔME D'ETAT)

PAR

Monsieur J. Paul Georges VILTART
né le 8 Mars 1947 – Paris 20e

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE..... 19..

HEMOPATHIES DES PESTICIDES

PRESIDENT : Mr GAULTIER PROFESSEUR

FACULTE DE MEDECINE PARIS - LARIBOISIERE SAINT-LOUIS

PARIS VII

Année 1972 N°

THESE

pour le

DOCTORAT en MEDECINE
(Diplôme d'Etat)

par

VILTART Jean-Paul, né le 8 MARS 1947, à Paris 20ème

Présentée et soutenue publiquement le 19

HEMOPATHIES des PESTICIDES

Président: Monsieur GAULTIER, Professeur

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR GAULTIER

qui nous a fait l'honneur d'accepter
la présidence de cette thèse.

En témoignage de
profonde gratitude.

A MADAME LE DOCTEUR EFTHYMIOU

qui m'a inspiré le sujet de cette thèse,

qui a consacré de longues heures à me guider dans ce travail.

En témoignage de ma profonde et amicale reconnaissance.

A tous CEUX

qui m'ont dirigé et soutenu

durant mes études médicales.

A MES PARENTS

En témoignage de ma profonde
reconnaissance et de ma
respectueuse affection.

A MA FEMME

A MES GRANDS-PARENTS

A TOUTE MA FAMILLE

A MES AMIS

INTRODUCTION

-:-:-

L'utilisation des insecticides s'est considérablement accrue depuis la fin de la deuxième Guerre Mondiale, notamment en agriculture, du fait de la nécessité d'augmenter le rendement agricole et également, du fait du développement de l'industrie chimique. Leur nombre ne cesse de croître et leur emploi s'étend toujours davantage.

Au premier rang de ceux-ci on peut classer les organo-chlorés et les organo-phosphorés, qui semblent prépondérants à l'heure actuelle, parce que plus actifs, plus faciles à produire (synthèse), et donc d'un prix de revient plus abordable.

Mais, si ces produits ont influencé considérablement l'augmentation et l'amélioration de la production agricole, s'ils ont supprimé quelques maladies et fait échec à l'envahissement de nombreux insectes, il ne faut pas perdre de vue, qu'en contrepartie, leur toxicité est souvent considérable et liée, notamment, au manque de précaution ou à des méprises.

Le plus fréquemment évidente, brutale, facteur d'accidents redoutables, elle peut aussi être insidieuse, latente, et son importance à longue échéance est souvent difficile à apprécier.

D'autre part, il est évident que si ces produits sont fréquemment à l'origine d'une intoxication, les denrées traitées, voire même les animaux de ferme qui ont ingéré des plantes ayant subi l'application de pesticides, peuvent être indirectement à l'origine de ces empoisonnements.

Ces produits toxiques ont, également, la propriété de persister plus ou moins longtemps dans le sol et, à l'endroit où ils ont été répandus, cette rémanence prend une importance considérable. La manipulation commerciale des insecticides, leur introduction de plus en plus fréquente dans les cultures, leur vulgarisation inconsidérée dans la vie domestique ont provoqué des intoxications très graves, bien souvent mortelles, sans compter que ces empoisonnements ne sont pas toujours accidentels, et qu'ils peuvent être criminels ou suicidaires.

L'accumulation de ces produits dans l'organisme (2 ppm de DDT en Grande-Bretagne, 5 ppm en France, 10 ppm aux U. S. A. , 15 à 30 ppm aux Indes et en Israël) a rendu nécessaire le contrôle à l'échelon mondial.

Il est donc apparu une pathologie nouvelle. Si les symptômes de l'intoxication sont bien connus: troubles digestifs, respiratoires, cardio-vasculaires, nerveux pour les organo-chlorés; syndromes muscarinique , nicotinique , nerveux, cardio-vasculaire pour les organo-phosphorés, le problème de l'existence de troubles hématologiques se pose de plus en plus.

Nous avons vu, effectivement, le nombre d'appels, à la réponse téléphonique du Centre Anti-Poisons de l'Hôpital Fernand-Widal, dans le service de Monsieur le Professeur GAULTIER, nous demandant s'il y avait effectivement ce genre de troubles, notamment chez les personnes exposées longtemps au contact de ces insecticides, augmenter notablement.

Nous avons donc cherché si ces accidents avaient été mentionnés par d'autres, et nous avons comparé leurs observations avec les nôtres, de malades hospitalisés ou suivis dans le service pour ce genre d'intoxication, afin de savoir si les troubles décrits correspondaient à une réalité, ou s'il ne s'agissait que de coïncidences fortuites ou de symptômes apparus d'une manière tout à fait exceptionnelle.

-:-:-:-:-:-:-:-

A) OBSERVATIONS

I) Organo-Chlorés

1°) Atteinte de la lignée rouge

a) Anémie hypochrome

Il est quelques cas d'anémie hypochrome relevés dans la littérature.

- DANOPOULOS, K. MILININOS et G. KATRAS ont observé en 1951, une intoxication de 79 personnes par le Gammahexane, dont 18 l'ont été gravement. Dans la première famille, la mère, âgée de 50 ans, est décédée 4 jours après son admission à l'hôpital, 29 jours après le début de l'intoxication. La fille, âgée de 13 ans et le père de 47 ans guérissent.

Dans la seconde famille, la mère, âgée de 31 ans, guérit et le fils, âgé de 11 ans, est atteint de cécité et de paraplégie spasmodique.

Dans les cinq cas, l'atteinte neurologique a été cliniquement patente. Les examens de laboratoire ont montré dans tous les cas une anémie avec un nombre de plaquettes toujours normal; on en a conclu: inhibition toxique des éléments de la série rouge de la moëlle par le Gammahexane.

- O. M. HEIBERG et H. N. WIGHT citent onze cas d'anémie chez des sujets exposés au lindane; cinq cas d'anémie, dont un a été mortel chez des sujets exposés à un mélange contenant 40 % d'HCH technique et une quantité inconnue de γ isomère.

Ils rapportent également une observation évocatrice (Juin 1953): ils ont constaté l'apparition d'une fatigue importante chez une jeune femme de 30 ans, 4 mois après l'installation dans son appartement d'un vaporisateur à insecticides. Pendant 3 mois, on note souvent des ménorragies, une anémie, des pétéchies, un purpura des membres inférieurs, des épistaxis.

L'enquête étiologique révèle que cette jeune femme a été exposée au lindane d'une manière continuelle de Septembre 1952 à Avril 1953. Mais, il faut signaler aussi que, plusieurs fois pendant l'hiver, elle s'est servie d'un détachant à base de trichloréthylène.

Le 3. 5. 1953, à l'hôpital, on note:

- 880. 000 globules rouges
- 3. 400 globules blancs
- Ht = 19 %

Il existe des pétéchies sur la muqueuse buccale, le pharynx et les jambes, ainsi que des hémorragies rétiniennes bilatérales. On ne note ni hépatomégalie, ni splénomégalie.

Le 17. 5. 1953, on observe:

- 3. 600. 000 globules rouges
- Ht = 35 %
- Taux d'hémoglobine à 67 %
- 3. 600 globules blancs, dont:
  - . 14 % de polynucléaires neutrophiles
  - . 1 % de polynucléaires éosinophiles
  - . 39 % de grands lymphocytes
  - . 40 % de petits lymphocytes
  - . 6 % de monocytes
- 24. 500 plaquettes
- 1,1 % de réticulocytes

Les urines et les selles sont normales, ainsi que le bilan hépatique.

La ponction sternale montre une anémie hypoplasique, beaucoup de jeunes normoblastes et une hyperplasie de la lignée rouge; beaucoup de grands érythroblastes: la granulopoièse est diminuée et les formes matures sont rares. Les cellules lymphoréticulaires et les plasmocytes sont en nombre; il y a peu de mégacaryocytes.

Le traitement qui a été institué consistait en 300 mg de cortisone par jour, pendant 10 jours.

- The AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION'S COUNCIL ON PHARMACY and CHEMISTRY rapporte, en 1951, un cas d'anémie aplastique fatal survenu chez un fermier, âgé de 32 ans. Pendant une semaine il avait pulvérisé du DDT. Sont apparus alors successivement un purpura, puis une anémie aplastique. La mort est survenue brutalement par une hémorragie massive.

Les auteurs avaient été formels quant à la responsabilité du DDT.

- MOORE, en 1955, rapporte un cas d'anémie aplastique, survenu après deux ans d'exposition au chlorophénotane et au chlordane.

- SCOTT, CARTWRIGHT et WINTROBE ont étudié, en 1959, 39 cas d'anémie aplastique acquise, plus des cas relevés dans la littérature.

Sur 607 cas, ils concluent que 12 cas (2 %) peuvent être attribués aux insecticides organo-chlorés; mais il est très difficile, disent-ils, de pouvoir incriminer ces insecticides de façon formelle.

- GEWIN, en 1959, rapporte le cas d'un garçon de 16 ans, qui présente une anémie aplastique, 3 mois après que sa mère ait pulvérisé du chlordane dans la maison.

Il en conclut que le chlordane est une cause vraisemblable de cette anémie. Mais il hésite à généraliser, affirmant qu'il faut tenir compte des susceptibilités personnelles des individus, et qu'il est de toutes manières impossible de l'affirmer ou de l'infirmer d'une façon absolue. Il n'y a, en fait, aucun moyen de le prouver formellement.

- Citons, enfin, une observation d'intoxication par le chlordane: une femme, âgée de 40 ans, manipule des balles de coton provenant d'un champ traité par du chlordane et du toxaphène.

On note l'apparition d'une anémie aplastique. La malade meurt un an après dans un tableau d'hémorragies diffuses.

Le tableau de ces anémies toxiques ne diffère en rien de celui des anémies hypochromes classiques.

Sur le plan clinique, outre les symptômes propres à l'intoxication, on peut observer:des signes généraux classiques: pâleur, asthénie;

des signes fonctionnels: dyspnée d'effort;

les muqueuses sont décolorées; les organes hématopoïétiques sont normaux.

-L'hémogramme objective une anémie avec anisocytose, poikilocytose;

- la concentration en hémoglobine est généralement inférieure à 30 %
- les réticulocytes sont peu augmentés : 2 %
- la leucopénie et la thrombopénie sont classiques
- le taux du fer sérique est souvent inférieur à 50 gamma/100 ml
- la saturation de la sidérophylline est souvent nettement élevée
- le médullogramme montre une moëlle riche, dense, active
- la réaction érythroblastique atteint généralement 30 à 40 % avec prédominance des formes jeunes basophiles
- le pourcentage des sidéroblastes est diminué.

b) Anémie hémolytique:

D'après Jean BERNARD, l'heptachlore serait effectivement capable d'entrainer des hémolyses, mais le nombre d'observations relevé est très rare.

Leur mécanisme est d'origine allergique et J. DAUSSET

signale un cas d'anémie hémolytique sérologiquement prouvé à l'heptachlore (nous reviendrons sur ce mécanisme au chapitre de la physio-pathologie).

L'expression clinique et hématologique des hémolyses toxiques (en dehors des signes propres à l'intoxication) ne possède pas de caractère spécifique et dépend, pour la plus grande part, de la rapidité et de l'intensité de la déglobulisation, de l'encombrement de l'organisme par les produits du catabolisme de l'hémoglobine, de l'éventuelle inhibition de la fonction rénale.

Plusieurs tableaux peuvent s'observer:

- Une forme suraiguë, avec une scène clinique dramatique en quelques heures: véritable état de choc avec collapsus, température élevée, polypnée, douleurs lombaires vives, sueurs, algies musculaires, anurie; la mort peut survenir en quelques heures. Le laboratoire précise l'importance de la perte du capital globulaire; l'aspect laqué du sérum reflète l'hémoglobinémie traduisant la lyse massive et intravasculaire des hématies.

Une forme aiguë, la plus fréquente, dramatique, où les signes d'une hémolyse importante et rapide vont être reconnus chez un sujet asthénié, dyspnéique, fébrile, vertigineux, lombalgique, avec des douleurs abdominales et une réduction plus ou moins importante de la diurèse, capitale à considérer sur le plan pronostic. Puis, apparait un léger ictère, plus rarement une splénomégalie et un purpura.

Le syndrome biologique se traduit par une anémie intense, non exceptionnellement au-dessous du million, avec ou non des altérations morphologiques des hématies. La réticulocytose est souvent élevée: 30 à 40 % avec apparition possible d'érythroblastes jeunes et d'hématies nucléées. La réaction médullaire conditionne parfois, mais non toujours (car les produits toxiques le sont également pour les leucocytes), un gonflement de la leuco-

cytose et de la polynucléose, avec apparition d'éléments jeunes de la lignée blanche, réalisant une véritable réaction leucémoïde parfois trompeuse. Le myélogramme est en pleine expansion, riche en érythroblastes jeunes. L'hyperbilirubinémie (directe ou indirecte) dépend du catabolisme hémoglobinique, l'hémoglobinémie pouvant déborder son seuil limite et se traduire par une hémoglobinurie. Les urines sont très foncées, ainsi que les selles, très riches en stercobilinogène. Le taux du fer sérique s'élève rapidement ainsi que celui de l'azotémie.

Le pronostic est fonction, outre la toxicité générale du produit, de la suppression de la substance responsable, de la correction rapide de l'anémie, de la constitution ou non d'une anurie, souvent reliée à une tubulonéphropathie.

- Mais, beaucoup d'hémolyses toxiques ont un tableau nettement moins brutal, qui peut apparaitre plus ou moins rapidement ou parfois succéder à un tel tableau aigu. Ici, l'importance et les variations de la compensation médullaire conditionnent le degré de l'asthénie, du subictère, l'importance de l'anémie.

L'hyperbilirubinémie libre, la réticulocytose, la possibilité de la sphérocytose et autres altérations globulaires, l'érythroblastémie légère, l'élévation du fer sérique, ainsi que celle du taux sérique de l'heptaglobine, la richesse du myélogramme constituent un ensemble biologique très classique, dans lequel l'état des leucocytes et des plaquettes sera précisé: leur chiffre est normal ou parfois même légèrement augmenté dans les formes pures. Certaines de ces hémolyses sont assez discrètes pour être longtemps méconnues; sur ce fond chronique, naissent des poussées plus franches pouvant aller même jusqu'à l'hémoglobinurie passagère. Bien entendu, l'intervention épisodique d'un facteur étiologique est susceptible de rendre compte d'hémolyses intermittentes et réversibles.

- J. M. DEBRAY en conclut donc que les hémolyses d'origine toxique s'expriment aussi bien par des drames aigus, rapidement mortels, que par des évolutions aisément compensées ou même de simples troubles biologiques.

A. FIEHRER, de son côté, a rendu responsable le DDT d'anémies hémolytiques, mais dans des circonstances exceptionnelles. Il décrit le tableau suivant :

- Signes cliniques:
  - . Anémie parfois fébrile, normochrome, dysmorphique
  - . Ictère variable, souvent douloureux
  - . Splénomégalie plus ou moins nette
- Signes chimiques:
  - . Hyperbilirubinémie indirecte augmentée
  - . Augmentation du fer sérique
  - . Urobilinurie importante
- Signes cytologiques:
  - . Erythroblastose médullaire
  - . Réticulocytose sanguine
  - . Augmentation des sidérocytes
  - . Résistance globulaire normale
- Signes immunologiques variables suivant la cause.

Il a établi ce tableau schématique essentiellement d'après des observations d'Edouard LEJEUNE (1954).

c) Anémie mégaloblastique

Il n'a été retrouvé, à notre connaissance, dans la littérature, aucun cas d'anémie mégaloblastique dû à des insecticides organo-chlorés.

2°) Atteinte de la lignée blanche

Elle semble s'observer assez exceptionnellement d'une manière isolée, mais s'intègre plutôt dans une atteinte des trois lignées.

- Elle est, cependant, bien illustrée par une observation de WHRIGT,DOAN et HAYNIE (1946) :

Il s'agit d'un étudiant, âgé de 22 ans, admis d'urgence à l'hôpital pour angine fébrile avec ulcération de la pointe de la langue. Dix jours avant le début dessymptômes, le patient s'était servi d'un pulvérisateur contenant du DDT pyrèthre et fréon, pour désinfecter son appartement. Pendant 9 jours environ, on ne note aucun symptôme; à son admission, il existe une fièvre assez élevée, des frissons, une pharyngite érythémateuse douloureuse et une ulcération de la pointe de la langue très sensible de 4 mm environ de diamètre, recouverte d'une fausse membrane grisâtre avec des adénopathies sous-angulo-maxilaire très sensibles.

- Les examens hématologiques montraient:
  - 3. 850 globules blancs, dont:
    - . 1 % de polynucléaires neutrophiles
    - . 2 % de polynucléaires éosinophiles
    - . 75 % de lymphocytes
    - . 22 % de monocytes

Au troisième jour d'hospitalisation, il existe:

- 6. 150 globules blancs, dont:
  - . 24 % de polynucléaires neutrophiles
  - . 1 % de polynucléaires basophiles
  - . 5 % de polynucléaires éosinophiles
  - . 27 % de petits lymphocytes
  - . 42 % de monocytes
  - . 1 % de myélocytes
- 4. 910. 000 globules rouges

- 14,6 g. d'hémoglobine
- 898. 160 plaquettes

L'évolution a été rapidement favorable uniquement cliniquement et hématologiquement.

La moëlle osseuse, examinée au 5ème jour après l'entrée, montrait une très nette augmentation des cellules de la lignée myéloïde.

10 semaines après la sortie de l'hôpital, l'état général est satisfaisant. On note alors:

- 9. 600 globules blancs, dont:
  - . 71 % de polynucléaires neutrophiles
  - . 6 % de polynucléaires éosinophiles
  - . 17 % de petits lymphocytes
  - . 1 % de grands lymphocytes
  - . 5 % de monocytes
- 5. 090. 000 globules rouges
- 16,3 g. d'hémoglobine
- 498. 820 plaquettes

Le traitement a consisté en de grands lavages de gorge, des attouchements au violet de gentiane, et de la pénicillothérapie.

En résumé, le DDT est une cause possible d'agranulocytose aiguë, survenant une semaine environ après l'exposition à ce corps.

Il faut également citer une observation rapportée par MARCHAND, DUBRULLE et GOUDEMAN (1956).

Il s'agit d'un homme, âgé de 45 ans, magasinier dans une entreprise de confection. Le 15 Septembre 1955, apparition d'une angine rebelle aux antibiotiques. A l'examen hématologique, on note l'existence d'une leucopénie à 1. 900 avec 5 %

de polynucléaires neutrophiles. La ponction sternale montre une moëlle pauci-cellulaire avec:

- 62 % de lymphocytes
- 6 % de cellules réticulaires
- 12 % de plasmocytes
- 4 % de normoblastes basophiles
- 15 % de normoblastes polychromatophiles
- 1 % de mégacaryocytes

L'électrophorèse du sérum montre une augmentation des gamma-globulines:

- Albumine : 30 %
- α 1 globulines: 7,7 %
- α 2 globulines: 12,8 %
- β globulines: 18 %
- γ globulines: 31,5 %

Le traitement institué comporte:

- pénicilline : 1.000.000
- tétracycline : 1 g.
- vitamine B6
- métacortandrancyl: 8 c. à 5 mg

par 24 heures

L'évolution hématologique de la maladie est la suivante:

(Voir page 13)

G R	4,8 M	4,3 M	4,09 M	4,74 M
H b %	85	79	81	97
G B	1. 900	1. 730	1. 900	6. 100
P N %	5	5	16	60
P E %	0	0	0	1
Mono %	9	10	9	3
Lympho %	86	85	75	34
Myélo Neutro %	0	0	0	1

Le 31 Octobre, tout est rentré dans l'ordre.

Il s'agit d'une agranulocytose avec disparition de la lignée granuleuse du sang et de la moëlle, et intégrité des lignées rouge et plaquettaire.

L'enquête étiologique a montré l'absence d'intoxication médicamenteuse (pas de prise de médicament avant le début de la maladie). Pour l'angine, le malade a reçu pénicilline, sulfamide : 6 g. pendant 4 jour, 400 mg de phénylbutazone, une fois un suppositoire d'optalidon.

Mais, du point de vue professionnel, le malade travaille dans une athmosphère où est pulvérisé, plusieurs fois par jour, de l'HCH avec un appareil électrique. Les arguments en faveur de cette origine sont le début brutal de l'agranulocytose et la guérison rapide.

- ALBAHARY, DUBRISAY et GUERIN rapportent, eux, en 1957, un cas d'agranulocytose chez un ho mme qui désinfectait ses vêtements, à intervalles réguliers, avec des insecticides organo-chlorés.

Cependant, dans ces deux dernières observations, il faut signaler que les patients avaient, pour une infection, un traitement médical contenant du chloramphénicol et d'autres drogues, d'où la difficulté d'affirmer de façon formelle la responsabilité des organo-chlorés dans la genèse de ces agranulocytoses.

J. BOUSSER a également constaté des cas d'agranulocytose aiguë toxique. Il met en cause les intoxications accidentelles par les organo-chlorés (DDT et, surtout, le lindane), mais d'une manière assez exceptionnelle.

Le tableau qu'il décrit est le suivant:

Le début est le plus souvent brutal, avec de grands frissons, fièvre à 40°, parfois angine.

Sur le plan clinique, on a le tableau d'une agranulocytose isolée, avec syndromes toxi-infectieux et ulcéro-nécrotique.

Les examens hématologiques montrent les résultats suivants:

- à l'hémogramme, atteinte exclusive de la lignée granulocytaire avec leucopénie à 1. 000 ou 2. 000/mm3
- les polynucléaires neutrophiles sont à un taux entre 0 et 15 %, souvent altéré
- tandis que les éosinophiles et les basophiles sont absents
- il existe une lymphomonocytose relative, non absolue.

La ponction médullaire montre que la lignée granulocytaire a disparu, alors que les lignées érythrocytaire et mégacaryocytaire sont normales en abondance et en aspect; il existe souvent une lymphocytose importante avec réaction plasmocytaire généralement modérée et (ou) une augmentation des cellules histiocytaires. Plus rarement, il existe des images d'arrêt de la maturation granulocytaire. L'évolution étant imprévisible et, souvent défavorable, soit d'emblée, soit lentement, avec passage à l'aplasie myéloïde globale chronique.

Les atteintes de la lignée blanche décrites jusqu'ici témoignent uniquement de présence d'une agranulocytose.

Une autre anomalie de la lignée blanche peut être citée maintenant: c'est l'éosinophilie. Elle est particulièrement bien illustrée par l'observation suivante, rapportée par HILL et DAMIANI.

Il s'agit, ici, d'un homme, âgé de 47 ans, électricien automobile, qui utilise pendant une journée une solution à 5 % de DDT dans du Kérosène. Il présente une irritation respiratoire, accompagnée d'une éruption de maculo-papules avec surface excoriée.

Il existe des lésions cutanées hémorragiques des deux pieds. Le malade maigrit de 10 Kg en cinq semaines.

On note également une ecchymose sur le gland, un pharynx rouge, des lèvres recouvertes de croûtes hémorragiques et la langue d'un enduit brunâtre.

Une biopsie musculaire fait porter le diagnostic de périartérite noueuse.

Un hémogramme permet de constater une anémie hypochrome, avec une hémoglobine à 12, 2 g, un nombre de plaquettes normal, mais 43. 000 globules blancs, dont:

. 72 % de polynucléaires neutrophiles
. 20 % d'éosinophiles
. 1 % de lymphocytes
. 2 % de monocytes

- la vitesse de sédimentation est normale

L'évolution hématologique est la suivante:

- 3 jours plus tard:
  - 40, 000 globules blancs, dont:
    . 61 % de polynucléaires neutrophiles
    . 5 % d'éosinophiles

. 10 % de lymphocytes

. 4 % de monocytes

- 15 jours plus tard:

- un taux de globules blancs inchangé

- 3. 070. 000 globules rouges

- taux d'hémoglobine à 9,5 g.

Le malade décède subitement peu après.

A l'autopsie, on retrouve des lésions hémorragiques de l'iléon de cause inconnue.

Les auteurs en concluent à une réaction allergique au DDT, et ils étayent leur hypothèse par l'existence d'une périartérite noueuse et de signes neurologiques de type intoxication par le DDT.

- CELICE rapporte, lui aussi, un certain nombre d'observations après intoxications par des insecticides organo-chlorés, où il a été noté une éosinophilie. Cela a même été proposé comme moyen de surveillance de ces intoxications.

Cependant, il estime qu'il faut exprimer la plus extrême réserve. Les utilisateurs d'insecticides organo-chlorés (souvent employés avec des solvants organiques) peuvent à la longue avoir (mais méconnues, car non recherchées systématiquement) des leucopénies avec neutropénie et éosinophilie, que ce soit pour le DDT, la dieldrine, l'HCH, le lindane, le chlordane, le toxaphène.

Pour tous les insecticides, cependant, l'apparition d'une éosinophilie importante, en dehors de toute parasitose, doit inciter à dépister ces réactions allergiques dues soit au produit lui-même, soit à un de ses métabolites, soit à une association avec des fongicides (type manèbe ou zinèbe) et,si l'éosinophilie ne s'atténue pas, à changer le poste de travail de l'ouvrier.

3°) Atteinte de la lignée plaquettaire

- KARPINSKI a rapporté un certain nombre d'observations assez évocatrices.

a) Observation n° 1

Il s'agit d'une enfant, âgée de 2 ans 1/2, sans antécédents, admise à l'hôpital pour de fines pétéchies de la peau, datant de deux jours, réparties sur la face, les bras, les genoux, les jambes, la région fessière, les gencives et la langue.

Le jour suivant, on note l'apparition de nouvelles pétéchies et de quelques ecchymoses sur le front.

Cependant, on est en présence d'une enfant alerte, active, de bon appétit; aucune infection apparente des voies aériennes supérieures n'est notée; il s'agit d'une enfant en bonne santé apparente; pas d'allergie connue dans la famille; aucune médication dans les six mois précédents. Mais, l'interrogatoire apprend que l'enfant a été exposée au DDT plusieurs jours avant l'apparition des symptômes; les grands-parents avaient désinfecté l'appartement avec des pulvérisations de DDT et des bombes aérosols au DDT; l'appartement a été clos et inhabité les six jours suivants; le septième jour l'appartement est réoccupé et l'enfant y vit les trois jours suivants; au quatrième jour, apparition de purpura.

Les examens hématologiques montraient:

- 3. 430. 000 globules rouges, avec 10 g. d'hémoglobine
- 12. 200 globules blancs, dont:
  - . 46 % de poly neutrophiles
  - . 48 % de lymphocytes
  - . 5 % de monocytes
  - . 1 % de polynucléaires éosinophiles
- le temps de saignement était égal à 20 minutes

- il existait une mauvaise rétraction du caillot
- signe du lacet très positif
- aucune plaquette retrouvée.

Aucun traitement n'est institué, et le quatrième jour de l'hospitalisation, les lésions cutanées s'éclaircissent; on note alors 12. 750 plaquettes, lequel chiffre monte à 114. 300 le cinquième jour.

Les pétéchies et les ecchymoses disparaissent en quatre à cinq jours.

L'enfant sort le sixième jour avec:

- 3. 480. 000 globules rouges
- 10 g. d'hémoglobine
- 420. 000 plaquettes
- un temps de saignement à 4 minutes
- un temps de coagulation à 5 minutes
- rétraction normale du caillot

b) Observation n° 2

Il s'agit d'une enfant, âgée de 2 ans 1/2, admise pour pétéchies et ecchymoses faciles; un an auparavant, l'enfant, en pleine santé apparente, avait déjà présenté des ecchymoses et des pétéchies: elles avaient alors disparu complètement en deux semaines.

D'autre part, deux mois avant l'admission, gros hématone inguinal gauche après une chute et tendance par la suite aux ecchymoses faciles avec nombreuses pétéchies sur tout le corps.

Une semaine avant l'entrée, on notait : irritabilité extrême, anorexie, insomnie, mais ni fièvre, ni signes respiratoires; l'enfant n'avait reçu aucune médication.

Le père révèle alors que l'enfant a été exposée fréquemment au DDT pendant plus d'un an; on désinfectait le sous-sol où l'enfant se trouvait souvent; elle jouait avec et se rongeait les ongles,

les doigts plus ou moins imprégnés de DDT, etc...

A l'admission, on note: irritabilité extrême, peu de température (température à 38°), quelques ganglions cervicaux postérieurs, de fines pétéchies sur les muqueuses: conjonctivale, nasale, bucco-pharyngée; des pétéchies sur la face, le cou, la poitrine, les extrémités; de petites ecchymoses sur les extrémités et une large ecchymose sur le flanc gauche.

Ni adénomégalie, ni hépato-splénomégalie.

Les examens hématologiques montrent:

- 4.400.000 globules rouges avec 11 g. d'hémoglobine
- 12.800 globules blancs, avec:
  - . 21 % de polynucléaires neutrophiles
  - . 74 % de lymphocytes
  - . 5 % de cellules jeunes
- le temps de saignement est à 16 minutes
- le temps de coagulation à 10 minutes
- il existe une mauvaise rétraction du caillot
- présence de 13.000 plaquettes
- le signe du lacet est très fortement positif
- le taux de prothrombine est à 98 %
- la moëlle osseuse sternale est normale: les mégacaryocytes y sont abondants et normaux

Le malade sort le 11ème jour, sans traitement : les pétéchies et les ecchymoses disparaissent; le nombre de plaquettes est à 34.000 et va passer à 66.000.

c) Observation n° 3

Il s'agit d'un enfant, âgé de 17 mois, qui est hospitalisé pour purpura ecchymotico-pétéchial avec troubles de la marche. Pas d'antécédent d'allergie, ni de dyscrasie sanguine. Pas de médication.

Il s'agit d'un enfant en bonne santé, apyrétique. Il présente de multiples tâches purpuriques sur tout le corps, et de larges ecchymoses sur le front, la poitrine et les extrémités. La rate est palpable sous le rebord costal.

A l'interrogatoire, on s'aperçoit que l'enfant jouait fréquemment en mâchonnant des aliments contenus dans une jarre désinfectée par le DDT.

Les examens hématologiques montrent:

- 4. 430. 000 globules rouges avec 11, 2 g. d'hémoglobine
- 13. 600 globules blancs, dont:
  - . 36 % de polynucléaires neutrophiles
  - . 64 % de lymphocytes
- le temps de saignement est à 20 minutes
- le temps de coagulation à 3 minutes
- pas de rétraction du caillot
- pas de plaquettes visibles
- le myélogramme montre: 50 % de lymphocytes et de nombreux mégacaryocytes.

Le traitement institué est constitué par: 100 mg de vitamine C et 40 mg de rutine par jour, pendant 10 jours. Le purpura disparait le 9ème jour.

L'enfant sort le 11ème jour, avec :

- un temps de saignement à 2 minutes
- un temps de coagulation à 3 minutes
- 200. 000 plaquettes
- une rétraction normale du caillot

c) Observation n° 4

Il s'agit d'un enfant, âgé de 3 ans, qui est hospitalisé pour purpura ecchymotico-pétéchial, plus épistaxis. On ne note rien dans les antécédents, mais, un mois avant l'admission, présence d'une éruption urticarienne.

A l'interrogatoire, on retrouve qu'il s'agit d'un enfant exposé au DDT, pendant l'été, et deux mois avant le purpura, par désinfection soigneuse de l'appartement par vaporisation de DDT.

A l'examen, il s'agit d'un enfant non amaigri, apyrétique, mais très irritable; il présente des pétéchies sur le palais et sur la paroi postérieure du pharynx, ainsi que des pétéchies et des ecchymoses des extrémités. On ne note ni hépatosplénomégalie , ni adénomégalie .

Les examens hématologiques montrent:

- 4. 710. 000 globules rouges
- 13 g. d'hémoglobine
- 8. 300 globules blancs, dont:
  - . 44 % de polynucléaires neutrophiles
  - . 2 % de polynucléaires éosinophiles
  - . 48 % de lymphocytes
  - . 6 % de monocytes
- le temps de saignement est à 40 minutes
- le temps de coagulation à 5 minutes
- il existe une mauvaise rétraction du caillot
- le nombre de plaquettes est de 50. 000
- la moëlle osseuse est normale: présence de mégacaryocytes

Les manifestations hématologiques disparaissent lentement; le taux des plaquettes remonte progressivement à 110. 160, trois mois après; les épreuves d'hémostase sont normales.

- SCALETTAR et MAZURZKY (1952) ont rapporté également une observation.

Il s'agit d'un enfant, âgé de 11 mois, qui est hospitalisé pour purpura ecchymotico-pétéchial et épistaxis.

On note l'apparition d'ecchymoses une semaine avant

chez cet enfant, en apparente bonne santé, ainsi que des pétéchies de la région fessière, une épistaxis et quelques vomissements non sanglants.

Quelques jours après son admission, nouvelle poussée purpurique, avec pétéchies et ecchymoses. L'enfant est apyrétique, mais anorexique, inquiet et irritable.

A l'interrogatoire, on ne retrouve aucun antécédent, mais on apprend que l'appartement du jeune malade a été pulvérisé cinq jours pendant une semaine avec une solution de DDT à 5 %.

L'enfant a été très exposé, et d'une façon répétée, car il se trainait et jouait sur le parquet.

A l'examen, on note: température à 37° C, une très grande irritabilité, de larges ecchymoses sur les cuisses, les hanches et les extrémités, ainsi que des pétéchies sur la face, le voile du palais, le cou, la poitrine et les extrémités; ni hépato-splénomégalie, ni adénomégalie.

Les examens hématologiques montrent:

- 4. 200. 000 globules rouges
- 11,5 g. d'hémoglobine
- 15. 000 globules blancs, dont:
  - . 26 % de polynucléaires neutrophiles
  - . 69 % de lymphocytes
  - . 2 % de polynucléaires éosinophiles
  - . 3 % de monocytes
- 30. 000 plaquettes
- pas de rétraction du caillot au bout de 9 heures
- un temps de coagulation à 4 minutes
- un temps de saignement supérieur à 10 minutes
- un signe du lacet très positif
- le médullogramme montre un taux normal de granulocytes et d'érythrocytes

- les mégacaryocytes sont nombreux
- pas de plaquettes

Au troisième jour, sans traitement, on note:

- 3. 900. 000 globules rouges
- 11 g. d'hémoglobine
- 10. 500 globules blancs
- un temps de saignement et une rétraction du caillot qui ne sont pas normaux.

Malgré l'amélioration clinique graduelle, les tests hématologiques restent perturbés à la sortie de l'hôpital au 10 ème jour.

La normalisation est obtenue trois semaines après la sortie et est demeurée stable à un contrôle effectué 20 mois après.

En résumé, l'auteur conclut que dans certains cas l'exposition au DDT peut produire une hémorragie avec des stigmates cliniques (ecchymoses, pétéchies, hémorragies) et ses signes biologiques (allongement du temps de saignement, signe du lacet positif, irrétractibilité du caillot, thrombopénie).

L'hémogénie guérit plus ou moins rapidement avec le traitement quand le malade n'est plus en contact avec le DDT.

On note que l'apparition peut se faire, parfois, au 4ème jour après l'exposition.

- Il faut signaler, cependant, une observation de KARPINSKI, comportant des ecchymoses et des pétéchies avec un signe du lacet positif, comme seule anomalie dans les tests hématologiques; il s'agit d'un cas de fragilité capillaire curable après arrêt de l'exposition au DDT.

- MARSHALL, en 1950, signale un cas de purpura dû au DDT, particulièrement important au niveau des jambes et du tronc. Il n'y avait pas d'anémie et pas de fragilité capillaire. Il faut signaler, cependant, que dans ses antécé-

dents ce patient avait déjà présenté deux atteintes purpuriques, mais précédées par la prise de sulfamides.

- CAMPBELL, en 1952, rapporte un cas de purpura chez un adulte exposé au DDT.

- STRYKER et GODFROY, en 1946, rapportent six cas de purpura, après contact avec le DDT (contact cutané et inhalation), mais ils signalent que, sur ces six cas, quatre patients avaient été exposés simultanément à d'autres agents chimiques, et ne sont donc pas affirmatifs d'une manière formelle pour ces derniers.

- Cependant, A. FIEHRER, s'il vient confirmer la responsabilité du DDT dans l'apparition de purpuras thrombopéniques, ne le considère pas comme capable d'entrainer des accidents graves.

- J. DAUSSET et A. MALINVAUD ont, eux aussi, constaté l'existence de purpuras après exposition aux organochlorés, notamment au DDT.

Ils décrivent le tableau suivant:

Le syndrome purpurique toxique est classique et ne se distingue en rien des autres, si ce n'est par les signes d'intoxication elle-même en cause. Il comprend un purpura cutané avec hémorragie muqueuse et rarement hémorragie viscérale.

L'examen hématologique met en évidence une atteinte plaquettaire prédominante, mais généralement non isolée. Les plaquettes sont très diminuées en nombre (inférieures à 100. 000 par mm3 ou même 50. 000 par mm3). L'étude de la crase sanguine montre d'ailleurs tous les éléments du syndrome thrombopénique.

La ponction sternale, faite à un stade précoce, montre

une densité cellulaire normale, mais une pauvreté en mégacaryocytes, une réaction des cellules réticulaires. Plus tardivement, on a une raréfaction de la moëlle active, une métaplasie graisseuse et une fibrose de la moëlle.

Enfin, l'examen sérologique est ici négatif et il vaut mieux pratiquer des recherches toxicologiques qui, bien orientées par l'interrogatoire ou l'enquête sur les lieux de travail, feront la preuve de la cause de l'intoxication.

L'évolution est marquée par sa progressivité, sa ténacité, et aussi sa gravité. Dans les cas favorables, vus suffisamment tôt, la guérison peut être obtenue, mais grâce à un traitement long; elle est souvent instable et une exposition au toxique responsable peut donner jour à une reprise évolutive, même après une exposition de courte durée.

Mais, souvent, dans les cas vus tardivement, la maladie va progresser, malgré un traitement adapté et malgré la soustraction à l'athmosphère toxique; elle sera, alors, le plus souvent fatale.

Donc, dans les ecchymatoses aiguës, d'étiologie si souvent obscure, le DDT peut avoir sa place, d'où la nécessité d'une enquête soigneuse. Tous ces accidents seront bénins, si l'on reconnait rapidement leur étiologie et si le sujet n'est plus exposé au DDT. Le diagnostic sera fait grâce à un interrogatoire minutieux et grâce à certains signes neurologiques.

En effet, les recherches expérimentales, des cas rares d'intoxication par ingestion de DDT, ont montré la quasi-constance des signes nerveux dans les intoxications graves par le DDT. Aussi, recherchera-t-on les troubles du caractère, les insomnies, des tremblements, de légers troubles des reflexes tendineux chaque fois que l'on suspectera le DDT à la base d'un syndrome hématologique.

En résumé, on peut dire que les purpuras thrombopéniques apparaissent rares au cours des intoxications aiguës. Ils surviennent en règle après une exposition prolongée au toxique, notamment au DDT.

4°) Atteinte des trois lignées

Un certain nombre d'observations viennent illustrer ce chapitre.

- JOUIN, en 1965, rapporte le cas d'un malade, hospitalisé à Fernand Widal, dans le service de Monsieur le Professeur GAULTIER, pour aplasie médullaire due au lindane.

Il s'agissait d'un homme, ouvrier agricole, âgé de 23 ans, En Février 1962, le patient pulvérise sur du blé un insecticide, le CEREGAME, contenant 1,5 % de mercure (silicate de méthoxy-éthylmercure) et 20 % de lindane (isomère HCH). Ce patient utilisait ce produit depuis 3 ans, à raison de trois fois l'an, sans jamais ressentir de troubles. Mais d'habitude, il arrosait le produit d'eau pour l'empêcher de se volatiliser, ce qu'il n'a pas fait cette fois-là. 24 heures plus tard, le patient ressent un malaise, accompagné de vomissements, diarrhée, lypothymies, malaise qui cèdera spontanément ou sous l'influence d'un extrait de foie, en 48 heures.

Il reprend son travail, mais, se sentant anormalement fatigué, l'arrêtera de lui-même, 7 mois plus tard, soit vers le 15 Septembre 1962. Il consulte alors son médecin et une numération montre:

- 2. 020. 000 globules rouges, avec un VG = 1,06
- 5. 200 globules blancs, avec:
  - . 33 % de polynucléaires neutrophiles
  - . 2,5 % d'éosinophiles
  - . aucun basophile
  - . 51,5 % de lymphocytes
  - . 2,5 % de monocytes

Une nouvelle numération formule sanguine est faite 15 jours plus tard, après un traitement par Docilan (7 injections I. M.), extraits hépatiques,transfusine et vitamine C.

On note:

- 1. 560. 000 globules rouges
- volume globulaire = 1, 34
- taux d'hémoglobine à 42 %
- 4. 100 globules blancs, avec:
  - . 37 % de polynucléaires neutrophiles
  - . 4 % d'éosinophiles
  - . aucun basophile
  - . 50 % de lymphocytes
  - . 5 % de monocytes
  - . 4 % de mononucléaires

Le malade est alors hospitalisé à St-Brieuc (Oct. 1962). On ne note ni signes hémorragiques cutanés ou muqueux, ni de douleurs osseuses des membres, pas de signes bucco-pharyngés.

A l'examen, il n'existe aucune anomalie des organes hémato poiétiques; quelques adénopathies discrètes du creux axillaire gauche feront l'objet de biopsies qui seront normales.

Tout au plus, note-t-on une pâleur et une asthénie intense, ainsi que quelques douleurs précordiales.

En Octobre 1962, un myélogramme est pratiqué:

- 18 % de granulocytes poly-neutrophiles
- 11 % de métamyélocytes
- 28 % de myélocytes
- 2 % de myélocytes éosinophiles
- cellules de la lignée rouge:
  - . normoblastes acidophiles : 3 %
  - . " polychromatophiles: 12 %
  - . " basophiles : 6 %

- Pronormoblastes : 6 %
- Mégacaryocytes : peu nombreux sur les étalements

Les numérations formules sanguines répétées montrent une anémie persistante, une leucopénie avec une granulopénie, une thrombopénie importante, aux alentours de 20. 000 plaquettes.

Le reste de l'examen clinique et les examens complémentaires sont normaux.

Le traitement institué consiste alors en:

- onze transfusions (un accident de type allergique)
- Cortancyl 10 c x 5 mg pendant un mois, puis:

6 c x 5 mg à partir du 10 Novembre 1962

Mais, les numérations formules sanguines répétées ne montrent aucune amélioration: pancytopénie persistante. Le taux maximum atteint par - les globules rouges est 3. 200. 000

- les globules blancs 6. 300
- granulopénie à 35 %

Le dernier hémogramme pratiqué, avant le transfert à Fernand Widal, montre:

- 2. 200. 000 globules rouges
- volume globulaire = 1, 31
- 4. 800 globules blancs, avec:
  - . 36 % de polynucléaires neutrophiles
  - . 5 % de monocytes
  - . 59 % de lymphocytes
- 20. 000 plaquettes

A l'arrivée à Fernand Widal, il n'existe pas de purpura spontané, un signe du lacet faiblement positif, pas de signes buccopharyngés, une température à 37°, pas d'hépato-splénomégalie, ni d'adénopathies. L'examen clinique est normal et le malade relativement en bon état général.

L'évolution suivie sur les hémogrammes est la suivante, et montre que la pancytopénie ne s'améliore absolument pas:

Dates	G R	Hb	V G	G B	Poly N	Poly E	Poly B	Moy Mono	Mono	Lymph	Plaquettes
29-11-62	2. 395. 000	45	0, 94	4. 800	18	0	0	10	4	68	4 0. 000 Anisocytose
5-12-62	1. 940. 000	35	0, 90	2. 600	30	1	0	8	7	54	32. 000 Anisochromie
8-12-62	1. 950. 000	37, 5	0, 95	3. 200	43	0	0	2	4	51	40. 000
10-12-62	2. 260. 000	40	0, 88	2. 800	30	0	0	15	7	48	35. 000
13-12-62	2. 925. 000	55	0, 94	2. 800	40	0	0	11	5	44	25. 000
18-12-62	3. 000. 000	55	0, 91	4. 000	45	0	0	14	1	40	25. 000
20-12-62	3. 000. 000	57, 5	0, 95	4. 400	52	0	0	7	4	37	30. 000
27-12-62	2. 925. 000	62, 55	1, 06	7. 200	31	0	0	11	2	56	-
5- 1-63	2. 815. 000	57, 5	1, 02	5. 400	43	0	0	11	3	43	-
7- 1-63	3. 080. 000	60	1	1. 800	29	0	0	00	3	68	20. 000
8- 1-63	2. 670. 000	52, 5	0, 98	4. 400	37	0	0	12	4	47	24. 000
16-1-63	2. 655. 000	55	1, 04	3. 000	41	2	0	6	5	46	32. 000
19-1-63	2. 505. 000	47, 5	0, 95	3. 000	29	0	0	12	4	55	37. 000

Tableau de l'évolution hématologique du malade.

Deux médullogrammes sont pratiqués:

1°) le premier montre une cytologie régulière avec pourcentage élevé des formes jeunes, surtout dans la lignée blanche granuleuse; une réaction myéloïde.

2°) le second montre un tissu médullaire mêlé de sang, une pauvreté en éléments myéloïdes et une lymphocytose relative, la cytologie est régulière.

Par ailleurs, on note:

- un hématocrite à 22 % le 1-12-62
- un fer sérique à 235 le 8-12-62
- un taux de réticulocytes à 0,8 %
- un taux de prothrombine à 100 %
- le bilan de l'hémostase montrait:
  - 10.000 plaquettes
  - une rétraction du caillot légèrement diminuée
  - une lyse du caillot nulle
  - un complexe prothrombique normal
  - un temps de Howell normal
  - un test de Coombs direct négatif
- examens pratiqués sur des érythrocytes normaux et trypsinés:
  - recherche d'agglutinines froides négative le 8-12-62
  - recherche d'agglutinines irrégulières négative le 3-1-63
- la durée de vie des hématies montrait une demi-vie apparente de 18 jours (N= 28 $\pm$ 4 jours)

Le malade va bien; il sort sous traitement par le Cortancyl (10 mg), mais la dernière numération montre:

- 2.505.000 globules rouges avec anisocytose et anisochromie
- volume globulaire = 0,95
- 47,5 % d'hémoglobine
- 3.000 globules blancs, dont:

. 29 % de polynucléaires neutrophiles

. 16 % de monocytes

. 55 % de lymphocytes

- 37. 000 plaquettes

L'auteur en conclut qu'il s'agit d'une pancytopénie avec insuffisance médullaire absolue; l'hémolyse est discutable chez un thrombopénique (il peut s'agir d'hémorragies microscopiques: 10 à 15 cc dans les urines et les tissus rendent compte de la disparition des hématies marquées).

Cependant, l'allure évolutive et hématologique ne plaiderait pas en faveur d'une étiologie toxique; les trois lignées sont touchées et il n'y a pas d'amélioration du tableau hématologique; mais, c'est malgré tout l'hypothèse la plus valable, et, en tous cas, la seule vraisemblable à moins de classer cette maladie dans le cadre des pancytopénies chroniques idiopathiques, ce qui est fort peu satisfaisant.

D'autres observations sont assez troublantes . Citons, une observation rapportée par MENDELOFF et SMITH.

Il s'agit d'un adolescent, âgé de 16 ans, qui présentait asthénie et pâleur depuis quelques mois déjà. Son médecin prescrit alors une numération formule sanguine, qui montre:

- 880. 000 globules rouges
- 2. 700 globules blancs, dont:

. 6 % de polynucléaires neutrophiles

. 89 % de lymphocytes

. 6 % de monocytes

- l'hémoglobine est à 12 %

La ponction sternale montre une moëlle désertique.

Le traitement institué est alors constitué de douze transfusions puis le malade est hospitalisé un mois après.

On note, alors, à l'examen:

- température à 38°
- quelques pétéchies
- une hépatomégalie, mais pas de splénomégalie
- quelques g anglions palpables
- examen neurologique normal

A l'interrogatoire, on ne retrouve pas d'intoxication médicamenteuse, et pas d'irradiation par des agents physiques; mais, une utilisation fréquente d'organo-chlorés: lindane, chlordane, DDT.

Une numération formule sanguine montre alors:

- 4. 420. 000 globules rouges
- 4. 400 globules blancs, dont:
  - . 4 % de polynucléaires neutrophiles
  - . 2 % de monocytes
  - . 92 % de lymphocytes

Par ailleurs, il n'y a pas de sang dans les urines et dans les selles; les tests hépatiques sont normaux.

On institue un traitement à base de Pénicilline (800. 000) et d'ACTH (20 mg).

Mais, le 4ème jour, apparition d'une poussée thermique à 41° C, et l'on découvre une collection au niveau de la ponction sternale. Le malade est alors mis sous antibiotiques:

Pénicilline : 4 M et Streptomycine : 2 g.

La collection est incisée: on retire 30 cc de sang, mais pas de pus. La température revient à la normale en 12 jours.

Le 9ème jour, on note:

- 2. 490. 000 globules rouges
- 2. 250 globules blancs, avec une formule inchangée

Le 14ème jour, le traitement est modifié:

300 mg de cortisone et 1 g. de tétracycline.

Mais, le 29ème jour, à la ponction sternale, on trouve une moëlle déserte.

Le malade rentre chez lui, et c'est alors qu'apparait une pneumonie droite, avec épanchement pleural droit. Il est mis à l'oxytétracycline, pénicilline et streptomycine. Mais, la température reste élevée et la douleur persiste.

La numération formule sanguine montre:

- 3. 120. 000 globules rouges
- 9, 3 g. d'hémoglobine
- 1. 300 globules blancs, dont:
  - . 20 % de polynucléaires neutrophiles
  - . 80 % de lymphocytes
- 12. 480 plaquettes

A la culture des crachats, on trouve des bacilles de Friedlander et des staphylocoques dorés.

Le traitement est, une nouvelle fois, modifié: cortisone, érythromycine et chloramphénicol, transfusions. C'est alors qu'apparaissent des gingivorragies, un ulcère nécrotique du nez, de nombreuses pétéchies, du sang dans les selles, des hématuries, une exophtalmie de l'oeil droit.

La ponction lombaire est normale, et un nouvel examen de crachats montre, toujours, la présence de bacilles de Friedlander.

Il y a, ensuite, apparition d'une angine nécrotique, d'un ictère; la température monte à 40° C et le malade décède.

A l'autopsie, on trouve des mégacaryocytes à la section de la moëlle, un œdème des ganglions lymphatiques, une hyperplasie des cellules réticulaires. Les auteurs en concluent à une pancytopénie par sidération médullaire, avec thrombocytopénie, évoluant depuis deux mois et peut-être cinq, avec complication par apparition d'une pneumonie du lobe moyen droit. On ignore, en fait, l'effet qu'a pu avoir un traitement de 23 jours par le chloramphénicol sur l'évolution de cette aplasie médullaire. Là encore, force est de reconnaitre la culpabilité

du lindane dans sa genèse, à moins de la considérer comme entrant dans le cadre des aplasies aiguës idiopathiques.

- Citons une autre observation évocatrice, rapportée celle-là, par ALBAHARY, DUBRISAY et GUERIN.

Il s'agit d'un homme, âgé de 45 ans, employé au Service Municipal de Désinfection depuis 5 ans. Il est hospitalisé, en Mars 1951, pour épanchement pleural de la base droite. On aboutit au diagnostic de pleurésie séro-fibrineuse tuberculeuse. Une numération formule sanguine montre une anémie normochrome, leucopénie et plaquettopénie. Le caillot est mal rétractile, et il existe des petites hémorragies aux deux fonds d'yeux.

Mais, une ponction sternale montre un médullogramme de panmyélophtisie sans atypies cellulaires, avec des éléments très rares. Il n'y a pratiquement plus d'éléments de la lignée rouge; les myélocytes sont clairsemés et altérés, souvent vacuolaires; on note la présence de quelques métamyélocytes et de nombreux polynucléaires; les plaquettes sont rares et les mégacaryocytes altérés.

Dans les jours suivants, on note une bilicubinémie indirecte à 13 mg/l. ; la recherche d'agglutinines irrégulières est négative. Des médullogrammes sont répétés (26/3, 4/4, 16/4, 25/5) et donnent tous des résultats comparables; la lignée rouge est moins touchée que la lignée granuleuse. Il n'y a pas de réaction histioplasmocytaire, à aucun moment.

Le 10-4-57, un dosage de la benzolémie se révèle négatif.

L'évolution en trois mois d'hospitalisation est la suivante: la température tombe au 10ème jour ; après 4 jours de traitement avec 12 mg d'ACTH, l'état général s'améliore, mais pratiquement pas d'amélioration de l'état hématologique.

Une cure de repos, avec traitement antituberculeux,

commence le 3-6-1957; le traitement poursuivi, de plus, est le suivant:

8 transfusions de sang isogroupe, isorhésus O +, S-cortisone pendant 3 semaines, après avoir fait de l'ACTH pendant 6 jours; extrait hépatique; prolaxate de fer per os.

L'anémie se répare progressivement, mais pas la leucopénie et le médullogramme reste très perturbé.

Le 6 Août, on note une leucopénie à 800/mm3.

Un nouveau traitement est institué:

vitamine B12, extraits hépatique et gastrique, deltacortisone, isoniazide, 14 transfusions.

On note, alors, quelques petits signes de souffrance hépatique. Mais, malgré l'état floride du malade, la persistance de leuconeutropénie rend l'avenir incertain. Une ponction sternale montre toujours une grande pauvreté de cellules dans la moëlle.

(Voir page 36 tableau de l'évolution hématologique)

Les auteurs en concluaient à une pancytopénie découverte, après cinq jours de chloramphénicol (5,50 g. au total); mais le traitement a été trop court pour considérer cette hypothèse comme valable, car le malade n'avait jamais utilisé ce médicament auparavant. Le mécanisme allergique est peu probable, car la cortisone a été inefficace; de plus, la recherche d'agglutinines irrégulières négative et l'allure évolutive démentent cette hypothèse. Les auteurs en concluent donc à une pancytopénie préparée par le lindane, et déclenchée par le chloramphénicol. Cependant, il faut signaler que l'étude clinique de la solution incriminée a été faite au Laboratoire Municipal, et que son emploi est assujetti à la Législation sur le Benzolisme, car contenant 21,6 % d'hydrocarbures distillant entre 150 et 200° C.

Dates	G R	G B	P N	L	M	Plaquettes	V S
12-3	2. 640. 000	2. 000	56	43	1		
14-3	2. 790. 000	1. 000	63	31	4		
16-3	3. 230. 000	1. 200	65	30	5		
21-3	3. 830. 000	2. 600	52	46	-	10. 000	
28-3	3. 820. 000	2. 400	44	46	10		
3-4	4. 320. 000	3. 800	55	38	7		
11-4	4. 040. 000	3. 350	59	36	5		
23-4	3. 320. 000	2. 650	55	43	2		
2 -5	4. 080. 000	3. 000	64	30	8		
13-5	3. 600. 000	2. 800	51	43	6		45/75/118
3-6	3. 800. 000	3. 120	59	36	5		35/64/120
6-8	3. 460. 000	800	42	55	4		
24-8	3. 420. 000	1. 800	59	39	2		
16-9	4. 040. 000	2. 800	28	67	5		40/70/120
26-9	3. 800. 000	1. 800	-	-	-	140. 000	
16-10	4. 450.000	1. 900	32	54	4	220. 000	

- Citons une autre observation rapportée, celle-là, par LARS, FRIBERG et MARTENSONS.

Il s'agit d'un fermier, âgé de 59 ans, hospitalisé le 11-5-1948, pour une leucopénie à 900/mm3 avec 2 % de granulocytes.

On ne retrouve aucune intoxication médicamenteuse, mais le malade aurait pulvérisé un mélange contenant 5 % de DDT et 10 % d'HCH.

A l'admission, le seul signe clinique est une gorge rouge, mais la numération formule sanguine montre:

- 390. 000 globules rouges
- 68 % d'hémoglobine
- 900 globules blancs, dont:
  - . 10 % de polynucléaires neutrophiles
  - . 1 % de basophiles
  - . aucun éosinophile
  - . 88,5 % de lymphocytes
  - . 0,5 % de monocytes
- 170. 000 plaquettes
- une vitesse de sédimentation à 105 à la première heure

Le traitement consiste en pénicilline (100. 000 U I toutes les 3 heures), plus 0,5 g. de streptomycine toutes les 3 heures pendant 10 jours, pour traiter un abcès de fesse, qui était apparu.

Une nouvelle numération ne montre pas de changements notables.

Une ponction sternale montre une moëlle aplasique avec seulement quelques petits lymphocytes. Mais, le 9 Juillet, apparition d'unfébricule, avec présence de pétéchies et hématuries.

Des hémocultures montrent la présence de staphylocoques dorés.

Une ponction sternale permet d'observer la rareté des cellules hématopoiétiques, une légère augmentation des plasmocytes et des lymphocytes.

Le malade décède le 24 Juillet.

A l'autopsie, on constate que le tissu médullaire était en majeure partie envahi par de la graisse, le tissu restant étant pauvre en cellules myéloïdes. L'érythropoïèse était quasiment normal au début mais il y avait peu de mégacaryocytes; présence de macrophages avec des pigments de fer. On note une dégénérescence graisseuse du foie et de petites altérations rénales.

On en conclut à une agranulocytose avec pancytopénie, et la responsabilité du DDT et de l'HCH dans la genèse de cette maladie semble valable.

Des auteurs U. S. ont rapporté un cas d'aplasie médullaire chez un fermier, âgé de 30 ans, ayant vaporisé du DDT pendant une semaine. La mort est survenue par des hémorragies multiples.

- FRIBERG et MARTENSSONS rapportent un cas, en 1953, de panmyélophtisie chez un fermier suédois. Ce malade a été exposé pendant deux jours à une solution contenant 5 % de DDT et 10 % de benzol. Après une semaine, on note l'apparition d'une agranulocytose et, après un mois, celle d'une anémie sévère avec thrombocytopénie. Le malade meurt d'une septicémie deux mois et demi environ après l'exposition aux toxiques. Les auteurs en concluent à la responsabilité du DDT, ou à celle du benzène, ou bien encore à celle des deux corps réunis.

- Un certain nombre d'auteurs (BARNES, HAYES, WINKELMANN) reconnaissent la possibilité pour les organo-chlorés, d'être responsables d'aplasie médullaire, ou bien isolément d'anémie aplasique, de purpura ou d'agranulocytose. Mais, ils émettent, cependant, des restrictions: nécessité d'une longue exposition ou d'une exposition massive, impossibilité d'affirmer formellement leur responsabilité, mais impossibilité de l'infirmer non plus; ne conclure qu'ils sont coupables qu'après avoir éliminé toutes les autres causes possibles. Ils préconisent pour aider au diagnostic:

1°) recherche de signes cliniques de l'intoxication

2°) existence d'une éosinophilie

3°) présence de phénomènes allergiques; éventuellement, étude histologique (par exemple: en cas de purpura résultant de modification vasculaire d'origine allergique,après contact avec les insecticides)

4°) absence de tout antécédent de maladie du sang

5°) absence de contact avec d'autres agents pouvant être responsables de la maladie.

- J. BOUSSER et collaborateurs dénoncent également un certain nombre d'insuffisances médullaires secondaires, dont l'origine est toxique. Ils incriminent surtout les organo-chlorés: DDT, et lindane, notamment.

Le tableau qu'ils décrivent est le suivant:

a) cliniquement:

- anémie
- thrombopénie, se manifestant essentiellement par un purpura et des hémorragies muqueuses
- granulopénie, traduite par un syndrome toxi-infectieux d'intensité variable.
- il n'y a pas d'hypertrophie des organes hématopoiétiques.

b) l'examen hématologique montre:

- hémogramme
  - . anémie souvent sévère à 1 ou 2 millions, généralement normochrome, rarement hypochrome; pas de signes de régénération; la réticulocytose sanguine est basse : 0,5 %
  - . leucocytes: granulopénie absolue importante et relative: 10 ou 20 %; leucopénie plus ou moins intense : 2. 000 à 4. 000/mm3; la lymphopoièse est inhibée comme la myélopoièse.
  - . plaquettes: thrombopénie à 100.000 et souvent 50. 000/mm3; éléments du syndrome thrombopénique.

- ponction sternale: aspect de moëlle désertique, parfois de moëlle pauvre avec éléments myéloïdes peu nombreux, et rareté ou absence de mégacaryocytes.

L'aplasie peut être globale, intéressant les trois lignées, de façon inégale souvent, parfois partielle ne portant que sur une ou deux lignées.

- biopsie médullaire: absence ou faible abondance de cellules myéloïdes; abondance de la graisse; présence d'éléments mononucléés (lymphocytes, plasmocytes, histiocytes); réseau de réticuline altéré.

Le pronostic dépendra de l'importance de la dose absorbée, des modalités d'absorption, et de la répétition ou non de cette absorption

Le traitement est essentiellement symptomatique, mais un point est capital : la suppression du toxique. En fait, le meilleur traitement est préventif.

En conclusion, JOUIN apporte les arguments suivants en faveur de l'aplasie myélotoxique:

- la diversité des lésions hématologiques atteignant les trois lignées de façon inégale s'oppose à l'unité et à la constance de l'atteinte globale et profonde qu'on observe dans les affections primaires.

- l'apparition brutale du syndrome hématologique, son caractère transitoire et sa guérison rapide, généralement.

5°) Autres atteintes hématologiques

Il faut citer, maintenant, quelques observations rapportant des troubles divers.

- Deux cas de leucémie paramyéloblastiques ont été rapportés par JEDLIKA, HERMANSKA, SUIVIDA et KOUBA.

Ces cas sont survenus, simultanément, chez deux cousins germains, ayant été en contact en même temps avec le gammahexane ayant été élevés et ayant vécus ensemble.

Le premier, né en Mars 1936, décède le 16-4-1956 d'une leucémie aiguë avec 62. 000 leucocytes, dont 75 % de paramyéloblastes.

Le second, né le 4-2-1936, tombe malade en mars 1956, est admis en Août 1956 avec un tableau hématologique de cryptoleucémie: 3. 200 globules blancs, avec 20 % de paramyéloblastes, et 90 % de paramyéloblastes dans la moëlle.

L'enquête étiologique a montré qu'ils ont utilisé,tous les deux, pour vernir des bateaux, une résine contenant des chaines benzéniques, le premier pendant 3 ans, le second pendant un temps très court. Mais la résine n'est pas en cause, car il n'y avait pas de C6H6 libre, et les composés n'avaient pas de toxicité sanguine. Par contre, huit mois avant, ils ont travaillé tous les deux dans une coopérative agricole, où ils transportaient des sacs de gammahexane.

- ALBAHARY et MARTIN ont rapporté, eux aussi, un cas de paramyélophtisie, survenu chez un sujet exposé à l'HCH; et de nombreux cas semblent avoir été retrouvés chez des sujets exposés au DDT (mais ici les sujets employaient fréquemment du xylol et du kérosène, substances ayant elles-mêmes une toxicité hématologique, d'où la difficulté d'en tirer des conclusions fermes).

II) Organo-phosphorés

La plupart des auteurs sont d'accord pour reconnaitre la toxicit exceptionnelle des insecticides organo-phosphorés du point de vue hématologique. Et, même parmi ceux-ci, un seul d'entre eux semble pouvoir être incriminé: le Parathion. Les troubles hématologiques provoqués consistent pratiquement toujours, d'après J. BERNARD et J. BOUSSER, en une atteinte globale des trois lignées, et, exceptionnellement, en une atteinte isolée d'une des trois lignées. Les

observations sont, disent-ils, rarissimes. Pour J. BOUSSER, avant de conclure à la responsabilité de ces derniers, il conseille, en cas d'anomalies hématologiques, de rechercher d'autres causes.

Son opinion est corroborée par celle de J. CELICE, qui écrit, lui, qu'à l'heure actuelle, on n'a pas encore décrit de formes chroniques, ni de modifications de la formule sanguine due au seul parathion et aux organo-phosphorés en général.

Ces corps sont rarement employés seuls, mais le plus souvent associés à d'autres pesticides (fongicides ou désherbants), et les symptômes toxiques peuvent se cumuler, sans compter ceux que peuvent donner les solvants (benzol entre autres).

En tout état de cause, les tableaux hématologiques induits par ces corps sont en tout point semblables aux tableaux classiques et ne s'en distinguent en rien.

B) QUE PENSER DE CES ACCIDENTS AIGUS ?

Ces accidents aigus peuvent être des coïncidences, c'est pourquoi, nous pensons qu'il est utile d'étudier des grandes séries. Nous allons donc citer maintenant plusieurs de ces études, ainsi que des observations de malades suivis ou hospitalisés dans le service de Monsieur le Professeur GAULTIER depuis l'année 1966.

- L. F. DAVIGNON rapporte une expérimentation faite par MUIRHEAD, WASSERMANN, SELBYE, JONES et WINTROBE.

Ils ont constitué trois groupes de personnes:

- Dans le premier groupe, se trouvent 141 personnes, qui travaillent en permanence en contact avec le toxique, constitué d'insecticides organo-chlorés :

on baptisera ce groupe "contact".

- Le second groupe est divisé en deux sous-groupes:

. dans le premier, se trouvent 162 personnes qui se

servent de toxiques, mais de manière occasionnelle et non journalièrement.

. dans le second, se trouvent 170 personnes, qui ne sont en contact avec les toxiques que d'une manière tout-à-fait exceptionnelle.

On baptisera, pour la commodité, le premier sous-groupe "environnement" et le second "contrôle."

La moyenne d'âge des différents groupes est la suivante:

- 42,4 ans pour le premier
- 38,5 ans pour le deuxième
- 40 ans pour le troisième

Il s'agit d'adultes de sexe masculin, à l'exception de 20 femmes

Ces patients:

1°) usent (ou se trouvent en contact) avec les mêmes produits, dans les mêmes conditions;

2°) les méthodes d'utilisation et de protection sont les mêmes;

3°) leur nombre est suffisant pour éliminer les facteurs individuels;

4°) les résultats n'ont été enregistrés qu'après six mois de contact avec les toxiques, les signes apparaissant avant étant mis sur le compte d'une intoxication aiguë.

Le but de cette expérience était de prouver que les organo-chlorés donnaient une atteinte chronique: cela a été prouvé par la leucopénie entrainée (et par l'apparition de signes neurologiques évocateurs). Nous ne retiendrons ici que la leucopénie.

Au niveau des globules rouges et de l'hémoglobine, on ne relève aucune différence:

	Contact	Environnement	Contrôle
Hb %	13,6 ± 0,5	12,9 ± 1,0	13,3 ± 0,9
G R	4. 565. 000 ± 22. 000	4. 399. 000 ± 39. 000	4. 534. 000 ± 38. 000

Mais au point de vue des leucocytes, il n'en est pas de même:

Taux des leucocytes	Contact	Environnement	Contrôle
1. 000 - 2. 000	2	2	-
2. 000 - 3. 000	11	2	2
3. 000 - 4. 000	43	12	8
4. 000 et plus	290	94	131
Total patients :	346	110	141
%	16,1	14,5	7

Ainsi, c'est dans le groupe des patients le plus en contact avec le toxique qu'on trouve le pourcentage le plus élevé de leucopénie. Les personnes n'étant en contact que très exceptionnellement présentent un taux de leucopénie assez nettement plus bas.

Dans le groupe "contact", on a observé le taux de leucopénie suivant les temps d'exposition aux toxiques. Là encore, les résultats sont évocateurs: plus les sujets sont en contact longtemps avec le toxique, et plus le risque de leucopénie est grand.

	Nombre d'années			
	1 - 4	5 - 9	10 - 14	Inconnus
Nombre de personnes dont le taux de leucocytes est 4. 000 /mm3	4	13	37	2
Nombre total:	67	112	250	12
Pourcentage :	5,9 %	11,6 %	14,8 %	

Ainsi, le taux passe de 5,9 % pour les personnes exposées pendant 1 à 4 ans, à 14,8 % pour les personnes exposées pendant 10 à 14 ans.

Les organo-chlorés ont donc une toxicité chronique, qui se traduit, notamment, par une leucopénie.

- K. W. JAGER a étudié un certain nombre de constantes chez des sujets exposés de par leur profession avec des insecticides organo-chlorés: aldrine, dieldrine, endrine, télodrine. Son étude a porté sur 900 ouvriers employés par Shell Néderland Chemie N. V. Il a constaté que cette exposition n'avait aucune influence sur la santé des travailleurs; les quelques rares signes pouvant apparaitre régressaient, de toute façon, en quelques jours pour l'endrine, quelques semaines pour l'aldrine et la dieldrine, en 6 mois pour la télodrine.

Ses conclusions sur la toxicité de ces corps chez des sujets qui y sont exposés (dans son expérience, tous les ouvriers avaient été exposés plus de 4 ans en moyenne, et certains jusqu'à 15 ans) ont donc été négatives.

Il a rapporté les quelques différences infimes trouvées entre certains groupes de travailleurs à des données d'ordre démographique et d'individualité.

Les ouvriers sont classés en 6 groupes:

- 1 133 ouvriers travaillant dans une manufacture de fractionnement
- 2 40 ouvriers travaillant en permanence au contact de l'aldrine et de la dieldrine
- 3 27 ouvriers travaillant en permanence au contact de l'endrine
- 4 113 ouvriers travaillant en permanence au contact d'insecticides divers pour plantes
- 5 32 ouvriers travaillant au contact de ces corps depuis plus de 12 ans
- 6 83 ouvriers travaillant en permanence au contact d'autres insecticides.

Le tableau suivant montre l'âge moyen et le temps d'exposition des travailleurs:

	Groupe	Valeurs extrêmes	Moyenne
Age	1	19- 54	33,56
	2	19- 53	34,75
	3	23- 51	35,46
	4	19- 64	37,95
	5	35- 61	44,30
	6	24- 65	37,07
Total en mois de la durée de l'opération	1	14-264	97,56
	2	3-277	86,17
	3	39-261	105
	4	3-279	92,30
	5	144-279	174,04
	6	40-264	126,77
Total en mois de l'exposition aux insecticides	1	0	0
	2	3-177	70,62
	3	17-164	77,85
	4	2-182	72,92
	5	144-182	159,70
	6	3-138	39,89
Temps écoulé en mois depuis l'exposition aux insecticides	Tous groupes	3-138	49,85

Le tableau suivant donne la concentration des toxiques dans le sang:

Concentration	Groupe	Nombre	Valeurs extrêmes	Limite des validités réelles	Valeur moyenne	Valeurs extrêmes valables autour de la valeur moyenne
Dieldrine concentrat en Mg/ml	1	133	< 0,005	-	-	-
	2	40	< 0,005-0,076	0,0009-0,1048	0,0095	0,0065-0,0139
	3	27	< 0,005-0,015	0,0011-0,0073	0,0028	0,0024-0,0034
	4	113	< 0,005-0,149	0,0007-0,1124	0,0085	0,0067-0,0109
	5	32	< 0,005-0,060	0,0010-0,0653	0,0081	0,0056-0,0118
	6	73	< 0,005-0,025	0,0009-0,0113	0,0032	0,0028-0,0038
Endrine	Tous groupes		< 0,005			
Telodrine	1	133	< 0,002	-	-	-
	2	40	< 0,002-0,008	0,00043-0,00963	0,00204	0,00160-0,00261
	3	27	< 0,002-0,007	0,00043-0,00384	0,00129	0,00105-0,00159
	4	113	< 0,002-0,008	0,00043-0,00634	0,00172	0,00151-0,00196
	5	32	< 0,002-0,008	0,00056-0,01180	0,00251	0,00193-0,00328
	6	75	< 0,002-0,031	0,00046-0,01641	0,00274	0,00223-0,00336
Dieldrine Equivalent	1	133	< 0,005	-	-	-
	2	40	< 0,005-0,105	0,0021-0,3060	0,0253	0,0170-0,0375
	3	27	< 0,005-0,053	0,0005-0,0490	0,0042	0,0030-0,0074
	4	113	< 0,005-0,150	0,0020-0,3011	0,0173	0,0133-0,0226
	5	32	< 0,005-0,120	0,0014-0,3729	0,0230	0,0141-0,0377
	6	81	< 0,005-0,310	0,0007-0,3360	0,0155	0,0110-0,0218

Le tableau ci-après donne la valeur des constantes hématologiques:

Constantes	Groupe	Nombre	Valeurs extrêmes	Limites réelles de validité	Moyenne	Valeurs moyennes extrêmes
Hb %	1	133	74-110	82,5-104,1	92,69	91,77-93,63
	2	40	83-105	81,7-100,5	90,58	89,11-92,07
	3	27	79-101	77,9-101,2	88,75	86,55-91,02
	4	113	79-105	80,. -100,8	89,80	88,83-90,78
	5	32	83-105	81,1-101,6	90,77	88,98-92,59
	6	83	81-102	81,3-100,9	90,59	89,52-91,67
G R en millions par mm3	1	126	3,81-5,83	4,13-5,58	4,80	4,74-4,82
	2	40	4,11-5,57	4,12-5,27	4,66	4,57-4,76
	3	27	3,80-5,38	3,81-5,33	4,51	4,36-4,66
	4	110	3,80-5,57	3,98-5,28	4,58	4,52-4,64
	5	30	4,13-5,52	3,99-5,35	4,62	4,50-4,75
	6	80	3,79-5,63	4,00-5,38	4,64	4,56-4,72
G B par mm3	1	133	3. 800-11. 000	4. 175-10. 724	6. 699	6. 432-6. 979
	2	40	4. 000-11. 800	3. 618-12. 097	6. 616	6. 014-7. 278
	3	27	3. 600-10. 700	3. 649-11. 158	6. 381	5. 730-7. 106
	4	113	3. 600-11. 800	3. 913-11. 117	6. 595	6. 282-6. 924
	5	32	4. 200-11. 800	3. 970-12. 071	6. 923	6. 275-7. 638
	6	83	4. 200-13. 300	4. 057-11. 552	6. 845	6. 453-7. 250
Ht %	1	83	35-58	37,9-54,5	45,47	44,57-46,38
	2	23	38-55	37,2-55,1	45,28	43,46-47,18
	3	8	39-46	38,3-49,2	43,44	41,57-45,41
	4	66	38-55	38,. -52,8	44,74	43,85-45,66
	5	19	40-51	38,9-52,.	44,95	43,48-46,47
	6	77	34-53	37,8-50,5	43,73	43,02-44,46
V C M en μ 3	1	83	76-115	81,2-105,8	92,65	91,31-94,.
	2	23	85-107	80,9-111,4	94,99	91,88-98,21
	3	8	85-96	82,6-99,4	90,63	87,71-93,65
	4	66	84-111	83-108	94,69	93,17-96,22
	5	19	86-106	84,8-107,9	95,64	93,03-98,33
	6	77	80-114	82,9-106,8	94,07	92,73-95,44

JAGER a fait une autre statistique, globale celle-là, sans tenir compte du poste de travail de l'ouvrier et est arrivé aux mêmes conclusions:

Constantes	Concentration sanguine de Dieldrine en Mg/ml	Nombre	Valeurs extrêmes	Limites de validité réelles	Moyenne	Valeurs moyenne extrêmes
Hb %	0,01	100	78-106	80,8-106,2	92,7	91,3-94,1
	0,01-0,05	100	82-105	81,1-104,7	92	90,7-93,3
	0,06-0,10	100	81-105	82,8-104,7	93,2	92 -94,3
	0,11-0,15	100	80-108	81,2-106,6	93,2	91,7-94,3
	0,16-0,20	100	73-105	83 -106,2	94	92,8-95,2
	0,21-0,25	52	83-108	86,2-105,9	95,3	93,7-96,7
	0,26-0,30	26	84-104	85,4-106,6	95,2	93,3-97,4
	0,31-0,40	21	85-101	83,5-106,2	94,2	91,7-96,6
	0,40	12	83-106	80,9-112,1	95,3	90,9-99,8
G B en mm3	0,01	100	3500-12100	3715-10186	6060	5789-6412
	0,01-0,05	100	3000-11000	3320-10099	5972	5644-6337
	0,06-0,10	100	3800-9600	3611-9185	5691	5408-6008
	0,11-0,15	100	3700-10700	3724-10393	6222	5875-6472
	0,16-0,20	100	3600-9500	3768-9010	5743	5480-6092
	0,21-0,25	52	3500-9400	3210-10192	5690	5295-6211
	0,26-0,30	26	3500-10300	3218-11005	5842	5218-6649
	0,31-0,40	21	3900-10300	3255-11880	5991	5188-6667
	0,40	12	4500-4900	3787-9376	5959	5228-6972
V S en mm à la 1°h.	0,01	100	1. 11	0,7-10,8	2,7	2,2-3,3
	0,01-0,05	100	1. 14	0,7-12,4	2,7	2,2-3,3
	0,06-0,10	100	1. 55	0,6-16,7	3,2	2,7-3,8
	0,11-0,15	100	1. 28	0,8-19	3,9	3,2-4,8
	0,16-0,20	100	1. 23	0,8-15,6	3,7	3 -4,3
	0,21-0,25	52	1. 40	0,5-19,7	3,2	2,4-4,2
	0,26-0,30	26	1. 7	0,6-7,8	2,2	1,5-2,8
	0,31-0,40	21	1. 8	1 -9,3	3,1	2,4-4
	0,40	12	1. 9	0,5-15,4	2,7	1,7-4,5

- Mark ORTELEE a fait, lui, une étude sur des sujets travaillant dans trois manufactures fabriquant ou se servant de DDT. Son étude a porté sur 40 travailleurs; 13 travailleurs ont présenté des troubles des globules blancs.

Degré d'exposition:

1 = exposition légère

2 = exposition moyenne

3 = forte exposition

Le sujet n° 1 a un rapport polynucléairessur les lymphocytes inversé.

Le n°2 présentait cliniquement des caries dentaires importantes avec infection.

Le n° 4, sans signes cliniques particuliers, a une élévation totale du nombre de ses globules blancs.

Le n° 5 présentait une amygdalite, avec fièvre très élevée.

Le n° 6 a un rapport polynucléaires sur lymphocytes inversé.

Le n° 7 présentait une gingivite

Le n° 8 une prostatite et une cystite

Le n° 9 et le n° 10 ont, tous deux, une éosinophilie, mais sans histoire allergique évocatrice.

Le n° 11 présente une légère augmentation totale du nombre de ses globules blancs, sans signes cliniques particuliers.

Le n° 12 a une éosinophilie; mais, il existe une histoire suggestive de rhinite allergique.

Le n° 13 avait des dents cariées, infectées et une gingivite.

Ainsi donc, sur 40 travailleurs exposés au DDT, plus du quart a présenté des troubles de la lignée blanche.

Le tableau suivant les résume:

N°	G B Nombre/mm3	Poly neutro	Baso	Eosino	Lymph	Mono	Age	Degré exposition	Concentration DDA dans urines
1	5. 200	39	1	2	53	2	30	2	0,59
2	14. 200	7,4	0	0	23	3	42	2	0,59
3	10. 200	86	0	1	12	1	36	3	2,54
4	13. 100	65	0	3	22	10	59	2	0,88
5	14. 300	83	0	2	10	5	34	3	3,47
6	5. 300	36	0	0	57	7	52	2	0,69
7	12. 400	64	1	0	29	6	25	3	1,19
8	24. 950	76	1	0	21	2	42	2	2,01
9	7. 700	50	1	7	40	2	27	2	0,65
10	5. 450	35	0	10	45	10	23	3	1,26
11	13. 300	66	0	2	27	5	34	1	0,17
12	6. 300	44	0	9	42	5	38	3	2,48
13	11. 250	73	0	0	22	5	25	2	1,77

Rapportons également les travaux de WASSERMANN et collaborateurs:

1°) son premier travail a porté sur 201 sujets:

53 travailleurs agricoles ne manipulant pas de produits toxiques

et 148 désanophélisateurs, en Moldavie.

Les mêmes sujets ont été examinés, à un an d'intervalle, (sauf 29 d'entre eux qui ont abandonné leur profession dans l'intervalle). Les hémogrammes ont montré une tendance générale à l'anémie et à la leucopénie:

$$Hb = 76,4\ \% \pm 3$$

$$GR = 4.200.000 \pm 283.000$$

$$GB = 5.093 \pm 497$$

Il n'y avait aucune modification significative de la formule.

Il rapporte, cependant, un travail de BUYSKATSKAIA et de KRANNYUK, qui montre qu'il existe anémie et leucopénie, d'une manière proportionnelle à l'ancienneté dans le travail chez 59 travailleurs d'une usine de préparation d'HCH.

2°) Un second travail, en 1962, a porté de nouveau sur des désanophélisateurs, certains exerçant cette profession depuis 5 à 10 ans, d'autres d'une manière récente. Il a relevé 17 intoxications aiguës, qui n'ont pas entrainé de modifications hématologiques.

Dans les intoxications chroniques (qui se traduisent par des troubles digestifs, cutanés, respiratoires, nerveux), il n'a retrouvé de troubles hématologiques que chez les travailleurs ayant présenté auparavant une intoxication aiguë : leucopénie à 3.500-4.000, avec lymphocytose et anémie hypochrome. Ces troubles ont persisté plus longtemps que les troubles cliniques.

- Un travail d'ARGOUSEVSKI et BUYSKATSKAIA a consisté en une étude systématique chez des désanophélisateurs: là encore, présence de leucopénie.

- Cependant, il faut signaler que NEAL et VAN OETTINGEN ont effectué plusieurs contrôles sur des sujets exposés en permanence au DDT, sans résultat.

- De même, CAMERON a fait des études sur 52 soldats et 6 travailleurs, dont les sous-vêtements avaient été imprégnés, d'une manière permanente, d'une solution de DDT à 1 %, là encore, sans résultat.

Il faut citer, également, une expérience qui revêt une grande importance : c'est celle de R. A. M. CASE :

Deux sujets adultes, bien portants, sont exposés pendant 48 heures, dans des conditions très spéciales, aux effets toxiques du DDT (peinture des murs à l'huile contenant 2 % de DDT; larges surfaces de peau directement exposées; haute température de la chambre; humidité relative; aération surveillée pour éviter une intoxication oxycarbonée ou carbonique).

Outre quelques troubles neurosensoriels, l'auteur a noté:

1 - une augmentation du taux des sidérocytes passant de 0,6 % à 1,8 et 2 %

2 - une diminution de la valeur moyenne en hémoglobine des globules rouges (32 µµ g à 28,4 et 30 µµ g à 27,5)

3 - une augmentation des réticulocytes (2 % à 4 % et 2 % à 3,6 %)

4 - une légère diminution de l'index hémodynamique (rapport réticulocytes/sidérocytes, qui passe de 3,3 à 1,1 et de 4 à 1,3)

Ces modifications sanguines s'accompagnaient d'une myélocytose discrète avec de rares hématies nucléées.

Telles sont les grandes séries qu'on peut relever dans la littérature et qui prouvent que, si les intoxications aiguës semblent rares, il n'en est pas de même, par contre, des troubles chroniques.

Nous allons, maintenant, passer en revue les malades, qui ont été suivis ou hospitalisés à l'Hôpital Fernand Widal, pour ce

type d'intoxications pour la période allant de 1966 à 1971.

Observations des malades hospitalisés

Donc, pendant cette période, 19 malades ont été hospitalisés dans le service pour intoxication par insecticides organo-chlorés ou organo-phosphorés; en l'occurence:

4 pour les organo-chlorés

14 pour les organo-phosphorés

1 intoxication mixte

a) Intoxications par organo-phosphosrés

Sur ces 14 malades, 2 seulement ont présenté des troubles hématologiques. Nous allons citer maintenant ces deux observations.

Observation n° 1

Il s'agit d'une jeune fille, âgée de 19 ans, qui entre dans le service le 27-4-69. Elle a absorbé le même jour un demi-verre de Rhodiatox (éthyl-parathion).

La malade présente un coma d'emblée, profond, qui oblige à l'intuber et à la ventiler. Ce coma, sans caractéristique particulière, dure trois jours. La malade est alors extubée, mais un grand état d'agitation oblige à une réintubation, puis à une trachéotomie. A ce moment, la malade, qui était enceinte de 5 mois, fait un avortement spontané, pour lequel aucune révision utérine n'est pratiquée. L'état va s'améliorant progressivement et la malade commence à récupérer une conscience normale, bien qu'avec d'importantes séquelles psychiques. Le traitement institué jusqu'alors avait été le suivant:

atropine et contrathion, auxquels on avait ajouté Bristopen (4 g.) et Totapen (4 g.) par jour, pendant les 7 premiers jours.

C'est alors qu'apparait, vers le 3 Mai, une septicémie à Gram - avec défaillance cardiaque aiguë et anurie, qui impose deux

séances d'épuration extra-rénale. Le traitement avait alors été modifié: Colimycine (5 M/jour) et Gentalline (160 mg/jour) pendant 8 jours, avant de repasser à Totapen (2 gr/jour) et Gentalline (160 mg/jour) pendant deux jours. Puis, les antibiotiques avaient été arrêtés 4 jours, la température s'étant normalisée. Mais, le 17 Mai, la température était remontée: on met alors la malade à Gentalline (120 mg/jour), plus Céporine (7g/jour), ainsi qu'à 9 comprimés de Ganidan, plus 9 comprimés de néomycine, à cause d'une diarrhée très importante.

Mais, malgré le traitement et les séances d'épuration extra-rénale, l'évolution reste défavorable. Il apparait un état de décérébration et la malade décède le 27-5-69, juste un mois après son intoxication. La vérification anatomique retrouve juste un ulcère perforé de l'estomac, sans doute prémortem.

L'évolution hématologique, au cours de cette intoxication a été la suivante:

(Voir tableau page 56)

On constate donc qu'il a existé une anémie relativement importante depuis le début de l'intoxication, qui ne s'est jamais normalisée. Progressivement, est apparue une thrombopénie, qui est devenue très importante. Il existe également une hyperleucocytose, mais qui, elle, semble en rapport avec la septicémie. Cependant, cette prise d'organo-phosphorés semble bien avoir pu induire une anémie et une thrombopénie; malheureusement, aucun myélogramme n'a été pratiqué et on ne peut se rendre compte précisément de l'activité médullaire.

Observation n° 2

Il s'agit d'une femme, âgée de 40 ans, hospitalisée

Dates	Ht	G R	G B	Plaquettes
27-4-69	30 %	-	-	-
28-4-69	29 %	-	-	-
29-4-69	30 %	-	-	-
30-4-69	30 %	2. 860. 000	19. 800	-
1-5-69	29 %	-	-	-
2-5-69	26 %	-	-	-
3-5-69	30 %	-	-	-
4-5-69	31 %	-	-	-
5-5-69	33 %	3. 460. 000	19. 600 dont 97 % de polys neutro	260. 000
6-5-69	35 %	3. 700. 000	14. 600	-
7-5-69	35 %	3. 500. 000	35. 800	-
8-5-69	32 %	3. 520. 000	27. 400	-
9-5-69	-	3. 520. 000	17. 400	-
10-5-69	36 %	3. 800. 000	14. 000	-
12-5-69	37 %	3. 990. 000	14. 400	-
13-5-69	34 %	-	-	-
14-5-69	36 %	-	-	-
15-5-69	40 %	4. 690. 000	28. 600	34. 000
20-5-69	42 %	4. 150. 000	21. 000	50. 000
21-5-69	30 %	3. 470. 000	43. 600	39. 600
22-5-69	33 %	3. 220. 000	10. 600	27. 000
23-5-69	32 %	2. 570. 000	13. 000	35. 000
24-5-69	27 %	2. 900. 000	7. 000	26. 000
25-5-69	40 %	-	-	-

dans le service pour intoxication par ingestion d'un demi verre de Oxydemeton-Methyl, le 7-9-69.

A l'examen, on ne note aucun trouble majeur de la conscience à aucun moment, mais deux arrêts cardiaques facilement récupérables à 24 heures d'intervalle. L'atropinisation a entrainé un tableau de délire atropinique, il existait un effondrement des cholinestérases. Il n'y avait aucun signe d'atteinte hépatique.

Sur le plan hématologique, on a noté l'existence d'une anémie hypochrome hyposidérénique.

Le traitement a consisté en des régénérateurs des cholinestérases associés à des anticoagulants.

Dates	Ht	Plaquettes	G B	G R
8-9-69	36 %	-	-	-
9-9-69	38 %	-	14. 600	3. 480. 000
10-9-69	39 %	-	-	-
11-9-69	42 %	-	-	-
12-9-69	39 %	-	-	-
13-9-69	35 %	-	-	-
14-9-69	38 %	-	-	-
15-9-69	38 %	-	11. 600	3. 110. 000
18-9-69	-	116. 000	11. 400	2. 870. 000
22-9-69	29 %	-	12. 200	2. 900. 000
24-9-69	-	-	8. 000	2. 670. 000 - 3,75 % de réticulocytes - VG = 1,07 - fer sérique= 50 -Capt. fix. sidérophylline : 285 % -Coef. satur. : 17 %
3-10-69	28 %	-	-	Hb = 8,8 g %

En conclusion, on note donc bien l'existence d'une anémie hypochrome hyposidérémique, mais, également, une légère thrombopénie, dans lesquelles les organo-phosphorés peuvent être tenus pour responsables.

Les douze autres malades n'ont pas présenté de troubles hématologiques; les normales que nous avons prises allant de 4. 500. 000 à 5. 000. 000 pour les globules rouges, et de 5. 000 à 10. 000 pour les globules blancs.

Voici un bref résumé de leurs observations:

1°) Homme de 54 ans : ingestion de cerises avec des mains souillées par Dimetox et Phostemic; vomissements et asthénie musculaire profonde pendant 24 heures; abaissement très important des cholinestérases sériques et globulaires; évolution sans problème.

2°) Homme de 55 ans : intoxication par inhalation et contact de super-elgatol 50 (52 % de Dinitro-Cresol) et de KB (4 % de Parathion) coma II avec hypothermie; intubation, ventilation pendant 24 heures; douleur abdominale; Ht = 44 % ; évolution favorable.

3°) Homme de 35 ans : intoxication volontaire par ingestion d'une dose non précisée de Meta-Systemox à 25 % ; coma II avec hypothermie; arrêt respiratoire; collapsus; oligo-anurie, dans les 24 premières heures; ensuite, pneumopathie bilatérale; collapsus, arrêt cardiaque. Décédé. On note : Ht = 34 %.

4°) Homme de 22 ans : inhalation de Phosdrine; troubles de l'orientation; Ht = 47 % . Apparition d'une méningite. Transfert à Claude Bernard.

5°) Homme de 41 ans : intoxication chronique par Zolone, Parathion, Guzathion M, Métasystemox; après une injection de Palfium : coma II et œdème aigu du poumon, syndromesmuscarinique

et nicotinique. Collapsus; coma IV avec mydriase bilatérale EEG plat; décès le 22 . Ht = 43 %

6°) Femme de 58 ans : absorption volontaire le 5-9-71 de Dilethol: 4 g . Vomissements, pas de trouble de la conscience. Ht = 37 % . Evolution sans problème.

7°) Homme de 53 ans : inhalation accidentelle de Phosdrine le 2-6-70. Troubles digestifs passagers. Ht = 45 % . Evolution sans problème.

8°) Homme de 60 ans : ingestion de Perfection le 14-6-67 . coma IV ; accidents vasculaires cérébraux. Transfert en neuro-chirurgie.

9°) Homme de 49 ans : intoxication accidentelle le 10-6-67 par Dimetox-Phostemic; troubles digestifs; asthénie; baisse des choli nestérases sériques et globulaires. Evolution sans problème.

10°) Homme de 43 ans : intoxication accidentelle le 24-6-68 par Perfection; troubles digestifs importants; abaissement des cholinestérases sériques. Evolution sans problème.

11°) Homme de 40 ans : absorption le 3-1-66 de deux verres de Toxaphis (Parathion); coma profond avec œdème pulmonaire sanglant. Décès le lendemain.

12°) Femme de 18 ans : absorption de 10 cc de supertoxaphis (Malathion 100 g/litre) le 6-8-71. Pas de symptomatologie clinique évocatrice. Ht = 33 %.

b) Intoxications par organo-chlorés

Sur les 4 malades, un seul a présenté un trouble hématologique mineur.

Il s'agit d'une femme de 46 ans, qui absorbe le 30-9-70 une boite de Tomorin (raticide coumarinique) et de la Keldrine (Aldrine 20 % + solvant) = 50 ml.

Elle arrive dans le service à la troisième heure de l'intoxication.

A l'arrivée, deux crises convulsives avec obnubilation postcritique nécessitant une intubation et une ventilation assistée. Il apparait une diarrhée très importante pendant 24 heures. On note une récupération rapide de la conscience et on extube la malade à la 28ème heure. L'évolution est sans problème. Sur le plan hématologique, on note une légère anémie à 3. 820. 000 globules rouges; il y a 16. 200 globules blancs, dont 80 % de polynucléaires. L'hématocrite est à 47 %.

On ne peut tirer de grandes déductions de cette anomalie mineure.

Les autres observations sont:

1°) Un homme adulte : inhalation de vapeurs de Phosdrine le 27-4-66 : vomissements uniquement; évolution favorable.

2°) Homme de 39 ans : intoxication chronique par inhalation de Timor (Pyrèthre); confusion et tremblements; évolution sans problème.

3°) Femme de 24 ans : absorption d'Aldrine (6 g) le 10-4-67 troubles digestifs intenses pendant douze heures. Evolution sans problème.

c) Intoxication mixte

Il s'agit d'un homme, âgé de 48 ans : absorption le 5-1-71 de poudre Duplex (Lindane 250 mg, Parathion 250 mg). On note uniquement des troubles digestifs importants: diarrhée et vomissements qui cèdent en deux jours; un abaissement modéré du taux des cholinestérases. Ht = 48 % . L'évolution est favorable.

Observations des malades suivis en consultation

Nous avons suivi 36 malades : parmi eux, 24 intoxications par les organo-phosphorés, 7 par les organo-chlorés et 5 mixtes.

a) Intoxications par les organo-phosphorés :

Observation n° 1 -

Il s'agit de 5 ouvriers qui consultent le 12-2-67, après un long travail de pulvérisation par du Brumix (organo-phosphoré à base de Malathion); ils utilisent aussi en badigeonnage et en arrosage du Xylophène. Ils travaillent cinq jours par semaine; ils portent des vêtements de travail, ainsi que des vêtements de protection, des masques et des gants, mais pas de lunettes. Ils changent de cartouche quand ils sentent l'odeur du produit.

Ils présentent une ébriété en fin de journée, parfois des vomissements, de la diarrhée, des tremblements importants, des troubles de l'humeur à type d'irritabilité. Ils présentent également des troubles cutanés : eczéma, rougeur du visage, l'un d'entre eux présente une éruption bulleuse et un autre des brûlures par contact accidentel avec le liquide. Ils présentent également des troubles oculaires et un assèchement de la muqueuse buccale.

L'évolution hématologique est montrée par le tableau de la page 62 .

Elle est sub-normale, sauf pour deux d'entre eux qui présentent un taux de polynucléaires neutrophiles très légèrement abaissé et surtout pour deux autres qui présentent une éosinophilie marquée. Mais, ces sujets ont vécu, tous deux, en Afrique du Nord, et ont peut-être eu une amibiase. Cependant, il faut signaler qu'un troisième sujet a vu apparaitre, lui aussi, une éosinophilie. Ce fait mérite donc, malgré tout, d'être retenu.

	N F S 13 - 2 - 67	N F S 4 - 12 - 67
Ouvrier n° 1	GR = 5. 180. 000 GB = 4. 000 P | N 61 % E 9 % B - L 26 % M 4 %	GR = 4. 480. 000 GB = 4. 000 P | N 45 % E 11 % B - L 41 % M 3 %
Ouvrier n° 2	GR = 5. 360. 000 GB = 12. 800 P | N 52 % E 3 % B - L 42 % M 3 %	GR = 4. 800. 000 GB = 12. 800 P | N 61 % E 7 % B - L 25 % M 7 %
Ouvrier n° 3	GR = 4. 800. 000 GB = 5. 600 P | N 52 % E 2 % B - L 41 % M 5 %	GR = 4. 620. 000 GB = 6. 000 P | N 54 % E 1 % B - L 35 % M 8 %
Ouvrier n° 4	GR = 4. 320. 000 GB = 6. 600 P | N 74 % E - B - L 42 % M 4 %	GR = 4. 320. 000 GB = 4. 800 P | N 46 % E - B - L 44 % M 10 %
Ouvrier n° 5	GR = 6. 320. 000 GB = 9. 400 P | N 47 % E 10 % B - L 42 % M 1 %	GR = 5. 500. 000 GB = 9. 400 P | N 54 % E 4 % B - L 34 % M 8 %

Au point de vue de l'évolution, trois sujets ont arrêté de manipuler des insecticides et n'ont plus présenté aucun trouble. Les deux autres ont continué le travail : le premier présentait toujours une instabilité d'humeur, une sécheresse buccale, une ébriété, une asthénie et des plaques rouges sur le front; le second, présentait, lui, une irritabilité et des brûlures oculaires.

Observation n° 2 :

Il s'agit d'un homme, âgé de 79 ans, qui a pulvérisé pendant deux heures du Parathion.

Il présente un purpura thrombopénique aigu, sans hémorragie des muqueuses et des viscères et sans anomalie franche du système sanguin. Le foie et la rate ne sont pas hypertrophiés; il n'y a pas d'adénopathie; il n'y a pas de troubles bucco-pharyngés. La numération formule sanguine montre:

- 4. 140. 000 globules rouges
- 4. 600 globules blancs
- 57. 000 plaquettes
- Hb = 78 %
- VG = 0, 94

La thrombopénie est donc, avec l'allongement du temps de saignement la seule anomalie biologique.

On fait pratiquer un myélogramme qui montre :

- Granulocytes : 73
  - . PN : 33
  - . PE : 2
  - . PB : 1
  - . Métamyélocytes n : 21
  - . Myélocytes n : 12
  - . Myélocytes e : 1

. Promyélocytes : 2

. Myéloblastes : 2

- Normoblastes : 16

. Proérythroblastes : 1

. Erythroblastes B : 4

. Erythroblastes Polych. : 5

. Erythroblastes Ortho. : 6

- Leucocytes Hyalins : 10

. Monocytes : 1

. Lymphocytes : 9

Le myélogramme montre une moëlle pauvre, mais avec la proportion des éléments respectée. Il n'y a pas de hiatus entre les formes jeunes et adultes, ni de formes nettement anormales.
On note la présence de quelques éléments lymphoplasmocytoïdes jeunes.

Mais, d'autre part, le taux des cholinestérases dans le sang est normal. L'intoxication par le Parathion est donc douteuse. Cependant, en l'absence d'une autre étiologie, il faut retenir cette coïncidence et évoquer une origine allergique. La seule autre hypothèse pourrait être la coïncidence avec un purpura chronique des vieillards.

Observation n° 3:

Il s'agit d'un homme adulte, désinfecteur depuis 20 ans, et qui emploie du Brumix, des insecticides Garant (Xylophène).
Il présente,depuis une dizaine de jours, une éruption au niveau des aisselles, de la poitrine, des plis inguinaux et des bourses, à type de placards polycycliques, érythémateux, légèrement squameux et prurigineux.

L'examen hématologique a montré une anémie légère et une leucopénie relative:

- 4. 350. 000 globules rouges
- 5. 800 globules blancs
  . 47 % de polynucléaires neutrophiles
  . 39 % de lymphocytes

Observation n° 4 :

Il s'agit d'un homme adulte, qui manipule du Brumix, du Xylophène et du Typhol. Il travaille depuis 14 ans. Il se plaint d'un érythème de la face antérieure du tronc et présente un gros dermographisme limité au tronc.

L'examen hématologique montre:

- Le 20 - 4 - 67 :
  - 4. 690. 000 globules rouges
  - 5. 600 globules blancs, dont:
    . 59 % de polynucléaires neutrophiles
    . 31 % de lymphocytes
- Le 6 - 12 - 67, on a:
  - 4. 050. 000 globules rouges
  - 4. 800 globules blancs, dont:
    . 53 % de polynucléaires neutrophiles
    . 42 % de lymphocytes

Donc, là encore, très légère anémie et très légère leucopénie relative. Cependant, il faut signaler que deux autres ouvriers ont également manipulé du Brumix, dans les mêmes conditions, mais depuis moins longtemps, semble-t-il. S'ils se sont plaints, notamment, de troubles cutanés, leur formule hématologique était normale.

Observation n° 5 :

Citons l'observation d'un homme de 49 ans, jardinier, qui a manipulé, pendant un mois environ, du Parathion et des organophosphorés divers. Il se plaignait de nausées, vertiges, anorexie, amaigrissement, céphalées, asthénie. Grâce au Contrathion et à la soustraction de l'athmosphère polluée, l'évolution est favorable.

La numération formule sanguine montrait:

- 4. 630. 000 globules rouges
- 5. 400 globules blancs, dont:
  - . 50 % de polynucléaires neutrophiles
  - . 2 % de polynucléaires éosinophiles
  - . 46 % de lymphocytes
  - . 2 % de monocytes

Donc, là encore, très légère leucopénie relative.

Les autres observations de sujets suivis pour intoxication par insecticides organo-phosphorés ne montraient aucune anomalie hématologique. Il semble donc, au point de vue intoxication chronique, qu'il puisse y avoir de petits troubles généralement de peu d'importance : anémie, thrombopénie, leucopénie modérée, éosinophilie.

b) Intoxications par les organo-chlorés

Nous avons donc suivi 7 malades pour intoxication par organo-chlorés.

Observation n° 1 :

Il s'agit d'une femme de 38 ans, qui manipule, pendant 3 mois, un produit anti-doryphores qui contient du sulfate de cuivre et 5 % de DDT. Elle présente une asthénie importante, des céphalées, une poussée d'urticaire, et une tendance hémorragique.

Les numérations formules sanguines successives pratiquées ont montré:

Le 25 Octobre 1966 :

- GR : 4. 425. 000
- GB : 4. 200, dont:
  - . 48 % de polynucléaires neutrophiles
  - . 46 % de lymphocytes
  - . 6 % de monocytes

Le 7 Février 1967 :

- GR : 4. 450. 000
- GB : 4. 400, dont :
  - . 50 % de polynucléaires neutrophiles
  - . 42 % de lymphocytes
  - . 8 % de monocytes

Le 15 Mars 1967 :

- GR : 4. 020. 000
- GB : 4. 000, dont:
  - . 68 % de polynucléaires neutrophiles
  - . 23 % de lymphocytes
  - . 9 % de monocytes
- 175. 000 plaquettes

Il existe donc une légère anémie et une légère leucopénie, sans neutropénie, et on ne peut écarter une origine toxique de façon formelle.

Observation n° 2 :

Il s'agit d'un homme, âgé de 44 ans, qui a travaillé pendant 6 ans avec des insecticides essentiellement à base de lindane. Il vient consulter pour une asthénie intense. Il présente une atteinte cardiaque avec souffle systolique de pointe et un éclat de B2 à la base.

D'autre part, urée à 0 g 56 (atteinte rénale avec stase pyélo-calicielle importante dans les antécédents).

L'hémogramme est sub-normal :

- GR : 4. 300. 000
- GB : 5. 800, dont:
  - . 59 % de polynucléaires neutrophiles
  - . 6 % de polynucléaires éosinophiles
  - . 36 % de lymphocytes

On note donc seulement une petite augmentation des éosinophiles.

Observation n° 3 :

Il s'agit d'un homme, âgé de 46 ans, qui traite ses rosiers, depuis 24 heures, par du Karathane (dit nitrophénol). Il présente des lombalgies, des céphalées, un léger subictère, une température à 40°. Un premier hémogramme, fait le 27-9-68, montre

- GR : 4. 100. 000
- GB : 1. 850, dont 62 % de polynucléaires neutrophiles

Un second hémogramme, fait le 13-10-68, montre:

- GR : 4. 230. 000
- GB : 4. 400

Il y a donc eu une leucopénie importante, qui s'est normalisée très rapidement.

Observation n° 4 :

Il s'agit d'un homme, âgé de 54 ans, qui manipule à l'air, depuis 15 jours, du Dinitrocrésol.

Il présente, depuis 5 jours, une soif intense et une asthénie. L'examen ne montrera rien, si ce n'est une anémie à 3. 630. 000 globules rouges.

Pour ces deux dernières observations, les malades avaient, en outre, l'habitude de manipuler de manière épisodique des insecticides organo-chlorés.

Les autres intoxications par organo-chlorés n'ont présenté, absolument, aucun trouble hématologique.

c) Intoxications mixtes

Nous en avons suivi cinq à la consultation, une seule mérite la citation.

Il s'agit d'un homme, âgé de 60 ans, qui vaporise depuis 15 ans des insecticides organo-chlorés et organo-phosphorés divers. Il se plaint de douleurs de l'hypocondre droit, de vomissements, d'asthénie. On note l'existence d'une hémochromatose.

Sur le plan hématologique, on ne note qu'une légère anémie, de laquelle on ne peut tirer aucune conclusion formelle.

C) ETUDES EXPERIMENTALES CHEZ L'ANIMAL

Plusieurs études ont été faites chez les animaux.

- O. G. FITZHUGH, A. A. NELSON et J. P. FRAWLEY ont étudié l'action de l'HCH sur 238 animaux divers. Ils ont étudié la moëlle des os et n'ont constaté aucune modification hématologique.

- LILLIE et SMITH (1944) ont étudié l'action du 2, 2 bis parachlorophényl 111 trichloréthane sur 5 chats, 41 lapins, et 34 rats. Ils ont noté l'apparition d'une hémosidérose splénique.

- DRAIZE, NELSON et CALVERY (1944) ont étudié l'absorption percutanée des organo-chlorés chez les animaux de laboratoire. Ils ont constaté une leucocytose et une augmentation des hétérophiles.

- NELSON, DRAIZE et WOORDARD ont étudié la toxicité des insecticides chez 16 lapins, 38 rats, 24 cobayes, 14 souris, 12 poulets, 6 chiens, 3 veaux, 3 moutons et un cheval.

Chez un lapin, ils ont noté une hyperplasie de la moëlle; chez un autre lapin, une hyperplasie myéloïde modérée avec hémosidérine en excès. Chez les souris, ils ont noté quelques modifications de la formule médullaire sans signification.

- CAMERON et BURGESS ont étudié la toxicité du DDT sur 400 animaux (cobayes, lapins, rats) par applications répétées sur

la peau. Ils ont constaté l'apparition d'hémorragies diverses. Après de larges applications de DDT dans du Kérosène, ils ont pu constater l'apparition d'une leucocytose, la chute du taux d'hémoglobine, une augmentation ou une diminution du nombre des globules rouges, ainsi qu'une augmentation des éléments blancs dans la moëlle.

- Il faut citer aussi les travaux de SMITH et STOHLMAN (1944).

Dans l'ensemble, l'intoxication chronique ou sub-aiguë chez le chien peut donner une anémie hypochrome (KARPINSKI).

Chez le rat, on obtient : anémie, leucopénie et lymphopénie.

Chez le lapin, on observe : peu d'anémie, une leucocytose avec polynucléose et, parfois, des normoblastes.

D) PHYSIO-PATHOLOGIE

Si la réalité des troubles sanguins dans ces intoxications parait statistiquement vraisemblable, en revanche, la physio-pathologie reste bien incertaine.

a) Atteinte de la lignée plaquettaire :

La physio-pathologie est imparfaitement connue, et on ignore si les troubles sont dus à l'action directe du toxique sur les cellules elles-mêmes ou si l'action se fait indirectement par l'intermédiaire de substances intervenant dans l'hématopoièse.

Pour Jean BERNARD, le DDT agirait par une atteinte périphérique directe des thrombocytes; le lindane, ainsi que la tétrachloroquinone ou chloranil seraient toxiques par une atteinte d'abord médullaire, avant d'avoir une répercussion sur les lignées du sang, d'où le fait que l'on constate plutôt une atteinte associée des trois lignées qu'une atteinte isolée des plaquettes.

b) Atteinte de la lignée rouge :

- Anémie hémolytique :

Ce sont surtout les organo-chlorés qui sont en cause. Il faut, cependant, reconnaître qu'il s'agit de substances rarement, ou accessoirement, hémolysantes : deux corps seront plus particulièrement mis en cause : le DDT et l'heptachlore.

L'hémolyse provoquée par le DDT est indépendante de toute altération préalable des hématies et de tout mécanisme immunologique, et agirait en attaquant directement les lipides de la surface des hématies, permettant par les lésions causées, la "sortie" de l'hémoglobine.

L'heptachlore agirait par un mécanisme immuno-allergique. La rencontre initiale avec la substance chimiquesensibilise l'organisme. Celui-ci sous l'influence de l'allergène élabore des anticorps.

La réintroduction de l'allergène (parfois une dose minime, inférieure à celle avec laquelle l'individu avait été en contact auparavant) permet la reconstitution de l'antigène, entraine un conflit avec l'anticorps, dont l'hémolyse brutale sera la conséquence. L'antigène est l'heptachlore lui-même, qui est capable de neutraliser l'anticorps, à lui seul.
Le point d'attache du complexe antigène-anticorps sur la cellule est constitué par la liaison du toxique avec la cellule, puisque la fixation préalable du toxique sur la cellule neutralise la réaction.

Ce mécanisme est également rapporté par J. DAUSSET (qui signale un cas d'anémie hémolytique sérologiquement prouvé à l'heptachlore).

Il s'agit d'une hémolyse passive in-vivo dans laquelle la drogue se fixe d'une façon ferme aux hématies. Comme dans

l'hémolyse passive in vitro, l'antigène, constitué par le toxique lié ou non avec une protéine plasmatique, est fixé sur l'hématie. Celle-ci souffre du conflit dont elle est le support passif. Les preuves biologiques de ce mécanisme résident dans le fait que, in vitro, les hématies du malade sont agglutinées par le sérum du malade, mais non par le même sérum, préalablement additionné de la drogue, comme s'il y avait une neutralisation de l'anticorps par la drogue en tant qu'antigène.

Par ailleurs, dans plusieurs cas, on a mis en évidence un test de Coombs direct positif sur des hématies du malade et des anticorps libres dans le sérum dirigés contre la drogue.

Voir page 73 le schéma de ce mécanisme.

Entre la période de sensibilisation biologique de l'organisme et le nouveau contact qui va déclencher les accidents, existe un délai très variable, qui peut être très long. Tout est donc possible quant à l'importance et à la durée du contact avec le produit sensibilisant.

En fait, il existe bien des inconnues, entre autres, les raisons de la sensibilisation limitée à un petit nombre de sujets, et les raisons de la possibilité, pour certains sujets, de se retrouver en contact avec le toxique sans inconvénient.

c) Atteinte de la lignée blanche

La physio-pathologie en est très mal connue.

d) Atteinte des trois lignées

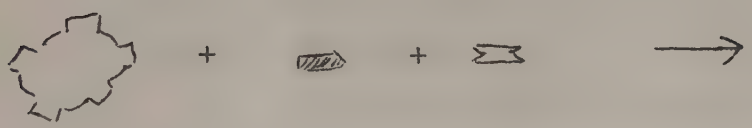
D'après JOUIN, au point de vue physio-pathologique, plusieurs mécanismes semblent possibles :

Toxique (antigénique par lui-même et capable de se fixer sur l'hématie)

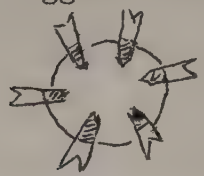
Anticorps (toxique)

Hématie

1°) Réaction en un temps



Agglutination

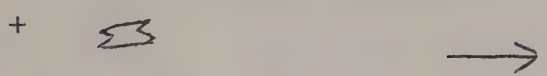


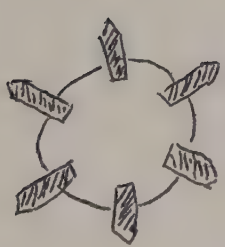
2°) Réaction en deux temps

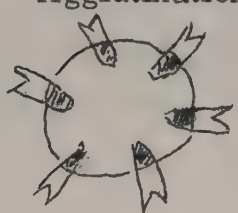
Fixation

1er temps

Agglutination







Neutralisation

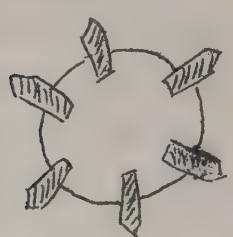


Schéma du mécanisme

1°) D'abord, un mécanisme de type immunologique : dans le sang, les anticorps agglutinent et détruisent les leucocytes.

2°) La seconde hypothèse est que les organo-chlorés, lors de leur passage dans l'organisme, libèreraient le noyau C6H6.

Mais, les dérivés substitués du C6H6 n'ont aucune toxicité hématologique. Cependant, les dérivés C6H6 se métaboliseraient dans l'organisme en phénols et en quinones, qui sont des poisons mitotiques.

Il semble, plutôt, que ce soit le mécanisme immunologique qui soit en cause, les organo-chlorés déterminant dans le sang l'apparition d'anticorps anti-leucocytes; œdème de Quincke, urticaire, asthme, rashs éruptifs, trachéites ont été observés et plaideraient pour cette hypothèse.

Mais, des chercheurs scandinaves accréditent la deuxième hypothèse : ils ont montré que le gammahexane produit sur les racines d'alium cepia un effet identique à celui de la colchicine: arrêt de la division nucléaire au stade de la métaphase.

En ce qui concerne les organo-phosphorés, et notamment le Parathion, FRADA G. et SALAMONE L. ont émis une hypothèse. Ils ont illustré les conditions cyto-hématiques périphériques et le comportement de l'activité hématogène médullaire chez 5 sujets, ayant été récemment soumis à une intoxication aiguë de Parathion, et dont 4 étaient, depuis plusieurs mois déjà, exposés au toxique.

On a constaté un cadre dyshématique du type toxico-inhibitif, plus évident dans le cas de syndrome toxique de majeure gravité (modeste anémie hypochromique, anisopoïkilocytique, réticulopénique, sans signe d'hyperhémolyse; légère leucopénie neutropénique avec présence de grosses granulations et hyposegmentation nucléaire leucocytaire; plaquettes dysmorphiques; retard

maturatif des séries érythro et leucopoiétiques ; indice caryologique faible; signes d'altération morphologique des érythroblastes, des granuloblastes et des mégacaryocytes; histiocytose et plasmocytose discrètes).

L'examen cytochimique a montré dans la majeure partie des cas des altérations du réticule Feulgen positif, une diminution des polysaccharides et des diastases peroxydasiques et oxydasiques. Le complexe des altérations, coïncidant avec une myélotoxicose avec inhibition prévalente de l'activité évolutive, plus que de la formative, a diminué vers la 4ème semaine après la crise aiguë.

Pour la valutation des résultats obtenus, les auteurs se basant sur le mécanisme lésif des esters phosphoriques, les caractéristiques et le degré des altérations de l'hématopoièse rencontrées, sont portés à prendre en considération la particulière gravité de la toxicose aiguë, la durée de l'exposition au toxique ayant précédé la crise aiguë.

Les résultats exposés laissent penser, par analogie aux découvertes récentes dans le champ enzymologique que l'action des esters phosphoriques est sans doute plus vaste qu'on ne l'avait cru jusqu'alors.

CONCLUSION

D'après toutes ces observations, relatant un certain nombre d'intoxications aiguës ou chroniques, on peut en tirer plusieurs conclusions, que l'on schématisera comme suit:

1°) Les insecticides organo-chlorés semblent être beaucoup plus souvent en cause que les insecticides organo-phosphorés.

2°) Parmi ces deux grands groupes, seuls certains produits semblent posséder une toxicité hématologique, soit par action toxique générale plus importante, soit par leur emploi beaucoup plus fréquent et important.

3°) Si certains de ces corps ont une toxicité hématologique certaine, d'autres une toxicité discutable:

- organo-chlorés :

a) le lindane : il y a peu d'observations vraiment démonstratives, mais certaines restent malgré tout très troublantes et le lindane peut être accusé de façon pratiquement formelle; c'est un corps qui atteint les trois lignées, avec atteinte initiale médullaire.

b) la tétrachloroquinone ou chloranil peut être assimilée au lindane du point de vue toxicité hématologique.

c) le DDT possède cette toxicité sans le moindre doute, et semble être le corps le plus souvent en cause; outre l'atteinte médullaire des trois lignées, il réalise une atteinte périphérique directe des thrombocytes.

d) l'heptachlore est un produit authentiquement cytopéniant; son atteinte est uniquement sanguine au niveau des érythrocytes; sa nocivité est inconstante, et il agit par un mode allergique.

e) le chlordane, comme le chloranil, peut être assimilé au lindane.

f) la dieldrine, elle, par contre, doit être confondue dans son mode d'action avec l'heptachlore.

- Organo-phosphorés :

Il semble qu'un seul corps puisse être mis en accusation de façon formelle : le Parathion. Sa nocivité est inconstante, très rare, et son mode d'action inconnu. Il atteint les trois lignées, avec atteinte initiale médullaire et répercussion sanguine ensuite.

On peut donc affirmer qu'il existe une toxicité hématologique indiscutable des organo-chlorés et des organo-phosphorés, surtout nette pour les premiers.

Si les intoxications aiguës semblent, malgré tout, rester exceptionnelles, elles n'en demeurent pas moins réelles, mais leur physio-pathologie reste dans l'ensemble bien obscure, et la sensibilité individuelle parait devoir jouer un rôle important, ainsi que des phénomènes allergiques.

En revanche, les intoxications chroniques sont bien réelles, relativement fréquentes, comme a pu le montrer l'étude de grandes séries, mais rarement gravissimes. Il n'en demeure pas moins, qu'en médecine du travail, et en médecine agricole notamment, la pratique de numérations formules sanguines répétées chez les ouvriers, surtout les agriculteurs, exposés de manière fréquente et permanente aux insecticides, pourrait être d'un grand appoint. L'apparition, surtout d'une leucopénie, mais également d'une éosinophilie ou d'une anémie, pourrait être un signe révélateur d'intoxication. La surveillance médicale de ces personnes pourrait donc bénéficier d'un excellent élément d'apport, ce d'autant, qu'il s'agit d'un examen anodin, rapide et facile à pratiquer.

Le traitement est donc difficile à codifier : il devra consister, essentiellement, en un traitement symptomatique, et dans la soustraction de l'ouvrier à l'athmosphère polluée.

Il aurait, surtout, dû être préventif, et, outre les mesures d'hygiène classiques, une surveillance médicale rigoureuse et la pratique de numérations formules sanguines répétées auraient parfois pu déceler l'apparition de signes d'intoxication, qui auraient permis de prendre les mesures nécessaires, et, éventuellement, d'éviter cette intoxication aiguë, au cas où elle serait survenue après un temps d'exposition plus ou moins long.

Il semble donc qu'il faut insister sur la pratique de numérations formules sanguines répétées chez les personnes soumises à ce genre d'intoxication.

-:-:-:-:-:-

Vu, le Doyen :

Signé : E. FOURNIER

Vu, le Président de Thèse :

Signé : M. GAULTIER

Vu et permis d'imprimer,

Le Recteur de l'Académie de Paris :

Signé : R. MALLET

BIBLIOGRAPHIE

---

1) ALBAHARY C., DUBRISAY J. and GUERIN

- Pancytopénie rebelle au lindane (isomère γ de l'HCH); Société de Médecine et d'Hygiène du travail, séance du 21 Octobre 1957
  In Arch. Mal. Prof. 1957, 18, 6, 687-691

2) THE AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION'S COUNCIL ON PHARMACY AND CHEMISTY

- Un cas d'anémie aplastique fatal
  JAMA 145, 728, 1951

3) ARENA J. M.

- Poisoning
  Thomas Edit. Springfield (Illinois) 1970, 91

4) BARGE A., DAUSSET J.

- Anémies hémolytiques médicamenteuses
  G. M. de France 1968, 75, p. 2965-2975

5) BARNES J. M.

- Bull. Hyg. (London) 34, 1205, 1959

6) BERTRAND J. L.

- Intoxication par le DDT
  Bull. Méd. Légale Janvier 1963, 6, n° 1, 34

7) BERNARD J.

- Les cytopénies médicamenteuses
  Masson, 1965, Paris

8) BOUSSER J. et coll.

- Insuffisances médullaires secondaires de l'adulte.
  Revue Praticien, 11 Décembre 1964

9) CAMERON G. R. et BURGESS F.

- The toxicity of 2, 2 bis p (chlorphenyl) 111 trichlorethane
B. Méd. J. 1945, 1865

10) CAMPBELL M. G.

- Brit. Méd. Journal 1952, 2, 415

11) CAMPBELL M. G.

- DDT Poisoning in man suspected case
Lancet 1949, 257, 1178

12) CASE R. A. M.

- Toxicity effects of 2, 2 bis p (chlorphenyl) 111 trichlorethane in man
Brit. Méd. J. 1945, 2, 842

13) CELICE J.

- Accidents des insecticides
Revue Praticien 11 Novembre 1965, Tome XV, n° 29
p. 3825-3840

14) CELICE J.

- Intoxications par les pesticides
Revue Praticien 11 Avril 1963, Tome XIII, n° 11
p. 1299-1311

15) CHEVALIER Paul

- Manuel d'hématologie
Fascicule IV, n° 8, 1950, p. 73
Editions "Heures de France" Paris

16) DAUSSET J.

- Allergie et hémopathie
In Allergologiq V^e Congrès International
Paz Montalvo Edit. Madrid p. 484, 1964

17) DAUSSET J., CONTUL et MAGIS C.

- Anémies hémolytiques médicamenteuses de type allergique
IX^{e} Congr. Europ. Soc. Hémat. Lisbonne, 1963

18) DAUSSET J. et MALINVAUD G.

- Purpuras thrombopéniques toxiques
Revue Praticien 1er Décembre 1954, Tome IV, n° 31
p. 2931-2938

19) DAVIGNON L. F. et al.

- A study of the chronic effect of insecticides in man
Canad. Med. Assoc. J. 1965, 92, 597

20) DEBRAY J. M.

- Hémolyses d'origine toxique
Revue Praticien 11 Juin 1967, Tome XVII, n° 17
p. 2463-2473

21) DOUSTE-BLAZY L. et BIERME R.

- Mécanismes des hémolyses d'origine toxique et médicamenteuse
Revue Praticien 11 Juin 1967, Tome XVII, n° 17,
p. 2449-2460

22) DRAIZE J. H., NELSON A. A. et CALVERY H. O.

- The percutaneous absorption of DDT in laboratory animals
L. Pharmacal Exp. Therap. 82, 159, 144

23) DREISBACH R.

- Handbook of poisoning
Lange Edit. 1969

24) FABRE R. et TRUHAUT R.

- Toxicologie des produits phytopharmaceutiques
SEDES 1954, Paris

25) FIEHRER A.

- Accidents sanguins et capillaires dûs au DDT
Revue de Pathologie Générale, Paris
Octobre 1955, 55, n° 671, p. 1204-1213

26) FOURNIER E. et GERVAIS P.

- Dictionnaire des intoxications
Edit. "Heures de France" 1970, p. 230-240

27) FOURNIER E.

- Intoxication par insecticides chlorés utilisés en agriculture
EMC 16047-2 (Intox.) 2ème édit., 9, 1954

28) FRADA G. et SALAMONE L.

- Indagini ematologische nell'intossicazione da organo-phosphorés
Folia Medica, XL, 11, 1957, 944-962

29) FREJAVILLE J. P. et BOURDON R.

- Toxicologie clinique et analytique
Flammarion Paris 1971, p. 462-471

30) FRIBERG L., MARTENSSONS

AMA, Arch. Industr. Hyg. 8, 166, 1953

31) GERVAIS P.

- Accidents allergiques en agriculture
Revue Praticien 11 Novembre 1965, Tome XV, n° 29
p. 3841-3845

32) GERVAIS P.

- Réactions allergiques aux substances chimiques de composition définie.
Masson Paris 1968, p. 219-228

33) GEWIN H. A.

J. A. M. A. 171, 1624, 1959

34) GLEASON, GOSSELIN and HODGE

- Clinical toxicology of commercial products
Edit. William and Wilkins C°, Baltimore 1963

35) GOODMAN R. and GILMAN R.

- Pharmacological basis of therapeutics
New-York Mac Millan C°, 1955

36) HAYES J. Jr

- The insecticide dichlorodiphenyltrichloroethane and its signifiance
Vol. II Human and Veterinary Medicine, Chapter 6, Pharmacology and toxicology of DDT
Birhaüser Verlag Basel 1959

37) HILL W. R. and DAMIANI C. R.

- Death following exposure to DDT; Report of a case
New England J. Med., 235, 897-899, 1946

38) JAGER K. W.

- Aldrin, dieldrin, endrin and telodrin; an epidemiological and toxicological study of long terme occupational exposure
1970 Elsevier Publishing Company
Amsterdam/ London/ New-York

39) JEDLICKA V. et al.

- Paramyeloblastie leukémia appearing simultaneously in two blood cousins after simultaneous contact with gammahexane.
Act. Med. Scand. 1958, 161, 6, 447, 51

40) JOUIN H.

- Contribution à l'étude de la toxicité hématologique des insecticides organo-chlorés, à propos d'un cas d'aplasie médullaire survenu chez un sujet exposé au lindane (HCH)
Thèse Paris 1965

41) KARPINSKI F. E.

- Purpura following exposure to DDT
J. Pédiatrie 37 : 373-379 (1950)

42) LAWKOWICZ

- Thrombocytopénie après intoxication par le DDT
Polski Tygod. Lek. 1965, 20, n° 51, 1946-1947

43) LEJEUNE E.

- Syndromes hémolytiques acquis
Thèse de Lyon 1954

44) LILLIE R. D. et SMIT M. I.

Publ. Hlth. Rep. Wash 1944, 59,979

45) MARCHAND M., DUBRULLE P. and GOUDEMAN M.

Arch. Mal. Prof. 17, 256, 1956; Abstract in Bull. Hyg. (London) 31, 1023, 1956

46) MARSHALL J.

S. Afr. Med. Journal 24, 300, 1950

47) MARTINDALE M.

- Extra Pharmacopoeia
1967, Edit. R. G. Todd (London), Pharmaceutical Press
p. 515-531

48) MASTRONATTEO E.

Canad. Med. Assoc. J. 1964, 90, 1166

49) MOORE C. V.

- In discussion
Amer. J. Med. 19, 278, 1955

50) MUIRHEAD E. E. , GROVES M. , GUY R. , HALDEN E. R. , et BASS R. K.

- Acquired hemolytic anemia, exposures to insecticide and positive Coombs test dependant on insecticide preparation.
Vox Sanguinis 4, 277-292, 1959

51) NEAL P. A.

- A report on the toxicity to warm-blooded animals of aerosols, mists and dusting powles containing DDT
Soap ans Sanitary Chemicals, 21, 99, 1945

52) NEAL P. A. and coll.

- The toxicity and potential dangers of DDT to humans and warm-blooded animals
N. Am. District of Columbia 4, 15, 1946

53) NELSON A. A. , DRAIZE J. H. , WOOWARD G. , FITZHUGH O. G. , BLACKWELL R. SMITH, CALVERY H. O.

- Histopathological changes following administration of DDT to several species of animals
Public Health Report 1944, 59, 1009

54) NELSON A. A. , FITZHUGH O. G. , FRANLEY J. P.

- The chronic toxicity of technical benzène hexachloride and its, and isomer
J. Pharmacol. and exp. Ther. 100, 59, 1950

55) ORTELEE F. Mark

Study of men with prolonged intensive occupationnal exposure to DDT
Arch. Ind. Health nov. 1958, 18, n° 5, p. 433-440

56) SCALETTAR H. E. , MAZURSKY M. M.

New-York J. Medical 52, 2809, 1952

57) SCOTT J. L. , CARTWRIGHT C. E. , and WINTROBE M. M.

- Medicine (Balt.) 38, 119, 1959

58) SELBY C. and JONES A. T.

Med. J. Austr. 1, 417, 1960

59) SMITH M. I.

- Accidental ingestion of DDT, with a note on its metabolism in man
JAMA 1946, 131, 519

60) SMITH M. I. et STOHLMAN E. F.

Publ. Hlth. Rep. Wash 1944, 59, 984

61) STRYKER C. V. and GODFROY B.

J. Mo. Med. Assoc. 43, 384, 1946

62) VALLET G.

- Intoxication en milieu rural
Institut National de médecine agricole
Fac' Tours 1964, p. 278-294, 309-314

63) VAN OETTINGEN W. F.

- Poisoning, a guide to clinical diagnosis and treatment
2 nd Edit. W. B. Saunders Company 1958
Philadelphia

64) WASSERMANN M. et al.
Cand. Med. Journ. Assoc. 23, 18, 1962

65) WASSERMANN M., MIHAIL G., VANCEA G., MANDRIL G., ILIESCU S., RACLEANU I., SAVA V., IOSUBAR S., NESTOR L.

- Recherche sur les conditions de milieu et sur la pathologie professionnelle des désanophélisateurs; intoxication chronique par l'HCH
Arch. Mal. Prof. 1956, 23, 1-2, 18-31

66) WASSERMANN M., PENDEFUNDA G., MERLING M., MIHAIL G., SINDULESCU G., VANCEA G.

- Recherche sur les conditions de milieu et sur la pathologie professionnelle des désanophélisateurs; intoxication chronique par l'HCH
Arch. Mal. Prof. 1962, Juin-Juillet, 22, 308-17

67) WHRIGHT C., DOAN C. A., and HAYNIE H. C.

- Agranulocytosis occuring after exposure to a DDT pyrethrum bomb
Am. J. Med. 1 : 562-567 (1946)

68) WINKELMANN R. K.

Postgrad Med. 27, 437, 1960

69) WINTROBE M. M.

Clinical hematology
2 nd Edit. Lea et Fibiger Philadelphia 1956, p. 159

-:-:-:-:-:-:-:-:-

Nous tenons à exprimer tout particulièrement nos remerciements à l'ASITEST de l'Hôpital Fernand-WIDAL, qui nous a énormément facilité la tâche dans la consultation d'un grand nombre de ces ouvrages.

-:-:-:-:-:-:-